

Aus der Abteilung für Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Nienaber

**Analyse prognoserelevanter Faktoren nach
kathetergestützter Aortenklappenimplantation**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Matthias Malte Frings
aus Siegburg

Rostock 2012

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Reisinger, Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin,
Universitätsmedizin Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Kardiologie, Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Junghans, Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik III – Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin,
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Dr. med. Klaus Empen, Zentrum für Innere Medizin
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald

Datum der Einreichung: 05. Dezember 2012

Datum der Verteidigung: 20. März 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie und Physiologie der Aortenklappe	2
1.2	Ätiologie und Pathogenese der valvulären Aortenstenose	3
1.2.1	Ätiologisches Spektrum der valvulären Aortenstenose	3
1.2.2	Die degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose	4
1.3	Klinik, Prognose und Schweregradeinteilung	8
1.4	Diagnostik	12
1.4.1	Körperliche Untersuchung	12
1.4.2	Echokardiographie	12
1.4.3	Herzkatheter und Angiographie	15
1.4.4	Röntgen	15
1.4.5	EKG	15
1.4.6	Computertomographie (CT)	16
1.4.7	Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)	16
1.4.8	Laborparameter	16
1.4.9	Neuere bildgebende Verfahren	17
1.5	Behandlungsoptionen	18
1.5.1	Medikamentöse Behandlung	18
1.5.2	Chirurgisches Behandlungskonzept	18
1.5.3	Interventionelle Behandlungsmöglichkeiten	20
2	Ziel der Arbeit	25
3	Patienten und Methoden	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	Quantifizierung der Symptomatik und Risikostratifizierung	27
3.2.1	NYHA-Klassifikation	27
3.2.2	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)	27
3.2.3	The Society of Thoracic Surgeons score (STS-Score)	28
3.3	Präinterventionelle Diagnostik	28
3.4	Apparative Voraussetzung und Technik der transfemorale TAVI mit der CoreValve TM - Prothese	30
3.5	Postprozedurales Management und Verlaufskontrollen	32
3.6	Datenerfassung, Definitionen und statistische Auswertung	33
4	Ergebnisse	35
4.1	Deskriptive Aufarbeitung der Ergebnisse	35

4.1.1	Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik	35
4.1.2	Intraprozedurale Daten	38
4.1.3	30-Tage-Follow-Up nach TAVI	40
4.1.4	Ausgewählte Aspekte zur TAVI-Lernkurve	42
4.1.5	Langzeit-Follow-Up - Grunddaten und Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach transfemoraler TAVI	43
4.1.6	Echokardiographisches Follow-Up und Entwicklung der NYHA-Stadien	45
4.2	Analyse prädiktiver Faktoren für definierte Ereignisse nach TAVI	47
4.2.1	Univariate Analyse	47
4.2.2	Multivariate Analyse	49
4.2.3	Faktorvergleichende Überlebenszeitanalyse – Kaplan-Meier	51
5	Diskussion der Ergebnisse	53
5.1	Einleitung	53
5.2	Einordnung der eigenen Daten in den Kontext vergleichbarer Studien	54
5.2.1	Komorbiditäten und Risikoprofil	54
5.2.2	Intraprozedurale Daten	54
5.2.3	30-Tage-Follow-Up nach TAVI	55
5.2.4	Langzeit-Follow-Ups	58
5.2.5	Entwicklung echokardiographischer Parameter	59
5.2.6	TAVI-Lernkurve	60
5.3	Diskussion der prognoserelevanten Faktoren	60
5.3.1	Einflussfaktoren auf die 30-Tage-Mortalität	60
5.3.2	Einflussfaktoren auf die 30-Tage-MACCE-Rate	62
5.3.3	Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität und die Spätmortalität	64
5.3.4	Einflussfaktoren auf den kombinierten Endpunkt	66
5.4	Schlussfolgerungen	67
6	Zusammenfassung	69
7	Thesen	71
8	Literaturverzeichnis	73
9	Anhang	83
9.1	Ergänzungsmaterial zu Patienten und Methoden	83
9.2	Ergänzungsmaterial zum Ergebnisteil	89
9.3	Ergänzungsmaterial zur Diskussion	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Aortenklappe.....	2
Abbildung 2: Möglicher Weg der Entstehung kalzifizierender Aortenklappenerkrankungen.....	7
Abbildung 3: Symptomabhängiges Überleben bei Aortenklappenstenose	10
Abbildung 4: Transthorakale Echokardiographie	14
Abbildung 5: Chirurgische Aortenklappenprothesen	20
Abbildung 6: Die selbstexpandierende CoreValve™-Prothese	23
Abbildung 7: Transösophageale Echokardiographie	29
Abbildung 8: Cardio-CT und CT der Zugangsgefäße	29
Abbildung 9: Invasive Aortographie und Angiographie der Zugangsgefäße	29
Abbildung 10: Bild Hybrid-OP-Saal	31
Abbildung 11: 18-French-Freisetzungskatheter	32
Abbildung 12: Implantation der CoreValve-Prothese unter Durchleuchtung.....	32
Abbildung 13: Definition klinischer Endpunkte	34
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse – Gesamtüberleben (alle Todesfälle).....	44
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse – Ereignisfreies Überleben (kardiovaskulärer Tod)	44
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse – Ereignisfreies Überleben (kombinierter Endpunkt)	44
Abbildung 17: Aortenklappeninsuffizienz	46
Abbildung 18: Mitralklappeninsuffizienz	46
Abbildung 19: NYHA-Klassifikation	46
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse - ereignisfreies Überleben (Gesamt mortalität) - in Abhängigkeit von der Höhe des STS-Scores	51
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse - ereignisfreies Überleben (Gesamt mortalität) - in Abhängigkeit von der Größe des Aortenklappenannulusdiameters.....	52
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse - ereignisfreies Überleben (kombinierter Endpunkt) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz	52
Abbildung 23: Exempel logEuroSCORE-Berechnung	84
Abbildung 24: Exempel STS-Score-Berechnung Teil 1	85
Abbildung 25: Exempel STS-Score-Berechnung Teil 2	86
Abbildung 26: Exempel STS-Score-Berechnung Teil 3	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose	11
Tabelle 2: Indikationen für TAVI	24
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz	27
Tabelle 4: Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik der 101 TAVI-Patienten	37
Tabelle 5: Intraprozedurale Daten	39
Tabelle 6: 30-Tage-Follow-Up nach TAVI	41
Tabelle 7: TAVI-Lernkurve	42
Tabelle 8: Univariate Analyse der Frühereignisse	48
Tabelle 9: Univariate Analyse der Gesamtereignisse	48
Tabelle 10: Univariate Analyse der Spätereignisse	48
Tabelle 11: Multivariate Analyse der Frühereignisse	50
Tabelle 12: Multivariate Analyse der Gesamtereignisse	50
Tabelle 13: Multivariate Analyse der Spätereignisse	50
Tabelle 14: Definition der Parameter des EuroSCORE	83
Tabelle 15: Variablenliste	88
Tabelle 16: Todesursachenstatistik	89
Tabelle 17: Echokardiographisches Follow-Up	90
Tabelle 18: Eigene Daten und Daten wichtiger Vergleichsliteratur 1	91
Tabelle 19: Daten wichtiger Vergleichsliteratur 2	92
Tabelle 20: Daten wichtiger Vergleichsliteratur 3	93

Abkürzungsverzeichnis

AAA	abdominelles Aortenaneurysma
ACE	angiotensin converting enzyme
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	acute kidney injury
A _{LVOT}	Fläche des Ausflusstraktes
Ao	Aorta ascendens
AP	alkalische Phosphatase
Ap	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AV	atrioventrikular
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BAK	bikuspidale Aortenklappe
BAV	Ballonaortoavuloplastie
BMI	body mass index
BMP-2	bone morphogenetic protein 2
BNP	B-Typ-natriuretisches Peptid
BSA	body surface area
bzw.	beziehungsweise
CABG	coronary artery bypass graft
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CW-Doppler	continuous wave-Doppler
d	days (Tage)
d.h.	das heißt
EDD	enddiastolischer linksventrikulärer Diameter
EGFR	epidermal growth factor receptor
EKG	Elektrokardiographie
Eks	Erythrozytenkonzentrate
EP _{sys}	systolische Ejektionsperiode
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
F	French (=Charrière; circa 1/3 mm)
FU	Follow-Up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
h	hours (Stunden)

HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen B27
HR	Hazard-Ratio
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
IL	Interleukin
IMC	Intermediate Care Unit (kardiologische Überwachungsstation)
ITS	Intensivstation
IVS	Interventrikularseptum
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
KÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
KÖF _{eff}	effektive Klappenöffnungsfläche
LDL	Low Density Lipoprotein
LHI	Linksherzinsuffizienz
log	logistisch
LSB	Linksschenkelblock
LV	linksventrikulär
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
m	männlich
MACCE	Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MGP	Matrix-Gla-Protein
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mittlerer ΔP	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
MMP	Matrix-Metalloproteasen
MOF	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
N / n	Anzahl
NT-proBNP	N-terminales Fragment des B-Typ-natriuretischen Peptids
NYHA	New-York-Heart-Association
OP	Operation
OPG	Osteoprotegrin
OR	Odds-Ratio
PAPS	pulmonary artery pressure systolic
PARTNER	Placement of AoRTic TraNscatheter
paVc	peripherarterielle Verschlusskrankheit

PCI	percutaneous coronary intervention
pHT	pulmonalarterielle Hypertonie
präproz.	präprozedural
RANK	receptor activator of nuclear factor κ B
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand
RCA	rechte Koronararterie
SIRS	severe inflammatory response syndrome
STS-Score	The Society of Thoracic Surgeons risk score
TA	transapikal
TAVI	transcatheter aortic valve implantation (Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	transfemoral
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TI	transiliakal
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIMP	tissue inhibitors of matrix metalloproteinases
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TS	transsubklavial
TTE	transthorakalen Echokardiographie
u.a.	unter anderem
v	transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
vs.	versus (verglichen mit)
v_{\max}	maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
VARC	Valve Academic Research Consortium
VTI_{LVO}	Geschwindigkeits-Zeit-Integral im Ausflusstrakt
VTI_{Stenose}	Geschwindigkeits-Zeit-Integral in der Stenose
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ΔP_{mean}	mittlerer transvalvulärer Gradient
ΔP_{max}	maximaler transvalvulärer Gradient
ΔP_{mittel}	mittlerer transvalvulärer Gradient

1 Einleitung

Die degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Klappenerkrankung in den Industrieländern (1). Von diesem Krankheitsbild sind vorrangig Patienten im höheren Lebensalter betroffen; so beträgt die Prävalenz der AS bei 75-jährigen 2.5 % und bei 85-jährigen sogar 8.0 % (2). Nach einem jahrelangen symptomlosen Verlauf setzen Belastungsdyspnoe, pektanginöse Beschwerden und Synkopen ein. Bei Symptombeginn verschlechtert sich die Prognose der Erkrankung drastisch. Es werden Mortalitätsraten von etwa 25 % im ersten Jahr nach Symptombeginn beschrieben (3). Nach derzeitigem Forschungsstand kann eine medikamentöse Therapie die Progression der Erkrankung nicht aufhalten und ist somit nicht lebensverlängernd (4, 5). Der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) ist der therapeutische Goldstandard und wird mit sehr guten perioperativen und Langzeitergebnissen bei schwergradiger symptomatischer AS als Klasse-I-B-Indikation und bei schwergradiger asymptomatischer AS als Klasse-I-C-Indikation durchgeführt (6). Erfahrungen zeigen jedoch, dass der Eingriff bei hochbetagten multimorbiden Patienten mit einem hohen operativen Risiko und unbefriedigenden Langzeitergebnissen verbunden ist. Mit der Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe steht ein interventionelles Verfahren zur Verfügung, das heute aufgrund von hohen Restenoseraten als palliative Therapieoption angesehen wird. Studien zeigten, dass noch zu Beginn dieses Jahrtausends über 30 % der Patienten mit schwergradiger symptomatischer AS keine adäquate chirurgische Therapie erhielten. Als Gründe für den Verzicht auf operative Maßnahmen wurden das Endstadium der Erkrankung, stark eingeschränkte Pumpfunktion, hohes Alter, begleitende COPD oder chronische Niereninsuffizienz und eine geringe Lebenserwartung angegeben (1).

Mit der perkutanen kathetergestützten Aortenklappenimplantation (*engl.* transcatheter aortic valve implantation = TAVI) steht seit wenigen Jahren diesem Hochrisikopatientenkollektiv eine weitere lebensqualitätverbessernde und auch lebensverlängernde Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Die erste kathetergestützte Aortenklappenimplantation im Menschen wurde 2002 von Alain Cribier durchgeführt (7). In den Folgejahren etablierte sich die TAVI zu einem anerkannten Verfahren zur Behandlung von Patienten mit schwergradiger, symptomatischer AS und Kontraindikationen für den chirurgischen AKE. Die PARTNER-Studie, eine großangelegte, randomisierte Studie mit mehreren Kohorten zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen bei AS, kam zum Ergebnis, dass die TAVI bei inoperablen Patienten mit einem deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der medikamentösen Standardtherapie einhergeht und das interventionelle Verfahren bei Hochrisikopatienten dem chirurgischen AKE ebenbürtig ist (8, 9). Die Ausweitung des interventionellen Verfahrens auf Patienten mit niedrigem oder moderatem operativen Risiko wird kritisch diskutiert und ist Gegenstand der aktuellen klinischen Forschung. In jedem Fall ist jedoch eine bessere Patientenselektion nötig, um die Komplikationsraten und die Mortalitätsraten nach TAVI weiter zu senken, denn die bisher zur Verfügung stehenden operativen Risikoscores stellen im Hinblick auf die TAVI ein unzureichendes Werkzeug dar. Die Identifikation von prognoserelevanten Faktoren ist hierfür essentiell. In der vorliegenden Arbeit wird dem nachgegangen, indem eine Prädiktorenanalyse nach einem explorativen Ansatz verfolgt wird - mit dem Ziel einer verbesserten Patientenauswahl und einer optimierten Behandlungsstrategie. Zuvor

wird ein detaillierter Überblick über die Erkrankung und ihre Therapie gegeben und die ersten Erfahrungen, sowie Kurz- und Langzeitergebnisse der transfemorale TAVI mit der dritten Generation der selbstexpandierenden CoreValveTM-Prothese am Universitätsklinikum Rostock beschrieben. Die eigenen Daten werden im Rahmen einer umfassenden Literaturanalyse diskutiert.

1.1 Anatomie und Physiologie der Aortenklappe

Die Aortenklappe sitzt als Taschenklappe am Ende des Ausflusstraktes des linken Ventrikels. In der Regel besteht sie aus drei taschenförmigen Segeln, den Valvulae semilunares, welche mit der Basis an der Wand der Aorta befestigt sind. Sie bestehen aus einer Endokardduplikatur. Der Berührungsbe-
reich der Klappen untereinander wird Kommissur genannt. Jeweils in der Mitte der Kommissuren befindet sich ein kleines Knötchen, der Nodulus semilunaris, welches beim Schluss der Klappe mit den zwei anderen das Zentrum der Klappe abdichtet. Oberhalb der Klappenanheftungsstelle buchtet sich die Aorta zum Sinus valsalvae bzw. von außen sichtbaren Bulbus aortae aus, in dem die Koronararterien ihren Ursprung haben. Aufgrund der Beziehung zu den Koronarien differenziert man die Semilunarklappen in Valvula semilunaris dextra (rechtskoronares Segel), Valvula semilunaris sinistra (links-
koronares Segel) und Valvula semilunaris posterior (nichtkoronares Segel) (10). Die Aortenklappe lässt nur einen gerichteten Blutfluss aus dem linken Ventrikel in die Aorta zu und hat somit die Funktion eines Auslassventils. Das Öffnen und Schließen geschieht rein passiv durch das Blut, welches entlang des Druckgradienten immer von Orten hohen zu Orten niedrigen Drucks fließt. In der Austreibungsphase des linken Ventrikels (Systole) ist die Klappe geöffnet. Die Semilunarklappen werden durch hydromechanische Kräfte an die Aortenwand gedrückt. Wenn am Ende der Systole der Druck des linken Ventrikels den Druck in der Aorta unterschreitet, kommt es zum Schluss der Aortenklappe. Während der Füllungsphase des Herzens (Diastole) bleibt diese verschlossen und verhindert einen retrograden Blutrückfluss in den linken Ventrikel (11).

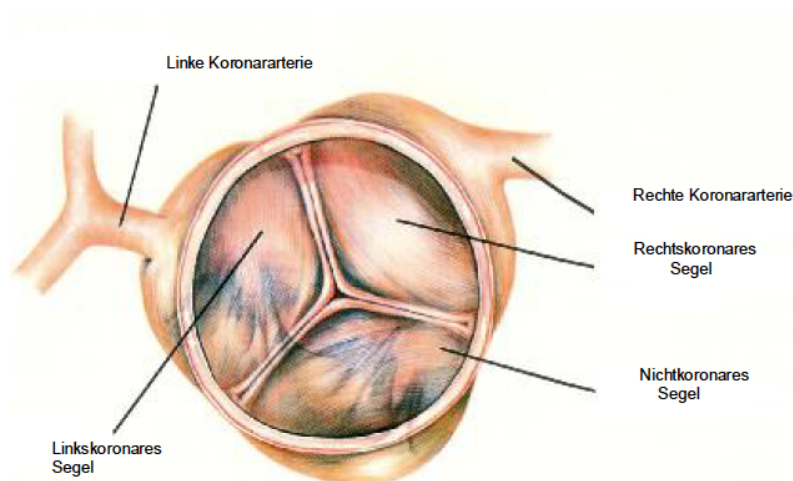


Abbildung 1: Anatomie der Aortenklappe

Übernommen aus Harlan BJ, Starr A, Harwin FM: Manual of cardiac surgery. Volume II. Springer Verlag New York (1980)

1.2 Ätiologie und Pathogenese der valvulären Aortenstenose

1.2.1 Ätiologisches Spektrum der valvulären Aortenstenose

Als Aortenstenose wird eine Einengung des Ausflusstraktes des linken Ventrikels bezeichnet. Die Obstruktion kann valvulär, supra- oder subvalvulär lokalisiert sein. Die valvuläre Aortenstenose, also die Aortenklappenstenose (AS), ist die häufigste obstruktive Veränderung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Sie kann sowohl angeboren auftreten als auch sekundär erworben werden.

In den Industrieländern ist die häufigste Ursache einer AS die erworbene degenerativ-kalzifizierende Stenose trikuspidaler Aortenklappen (12). Weltweit ist eine rheumatische Genese immer noch führend, die durch verklebte Kommissuren, häufige Kombination mit einer Aorteninsuffizienz und zusätzlich beteiligter Mitralklappe charakterisiert ist (13). Noch in der Mitte des letzten Jahrhunderts war die Situation anders. Die rheumatische Ursache einer Klappenveränderung war auch in den Industrieländern vorherrschend und führte vor allem zu Mitralklappenstenosen. Der Wandel ist mit dem verstärkten Einsatz von Antibiotika bei Infektionen der oberen Atemwege mit β -hämolytisierenden Streptokokken und mit einer alternden Bevölkerung zu erklären, in der degenerative Prozesse immer mehr in den Vordergrund treten. In Europa ist die degenerativ-kalzifizierende AS die dominierende Form der AS und auch insgesamt die häufigste Klappenveränderung. Im Jahr 2001 wurden in der Studie „The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease“ 5001 Erwachsene mit moderaten bis schwergradigen nativen Klappenerkrankungen oder infektiösen Endokarditiden und Patienten mit Zustand nach AKE u.a. hinsichtlich der Ursache von AS untersucht. Die degenerative AS wurde mit einer Häufigkeit von 81.9% festgestellt. Eine rheumatische Ursache kam in 11.2% der Fälle vor und kongenitale Ursachen fanden sich zu 5.4%. Bei 1.5% der Patienten waren andere Erkrankungen ursächlich für die AS (1). In diesen seltenen Fällen entsteht die AS u.a. durch Endokarditiden und chronische Infektionskrankheiten, durch Erkrankungen des rheumatischen Formkreises, durch Stoffwechselerkrankungen, durch Tumoren der Herzklappen oder durch mit Hyperkalzämie einhergehende Erkrankungen, wie terminale Niereninsuffizienz oder Hyperparathyreoidismus (12). Die häufigste angeborene Ursache ist die bikuspidale Aortenklappe (BAK), die mit 1-2 % in der Gesamtbevölkerung vertreten ist. Normalerweise kommt es zu keiner funktionellen Beeinträchtigung im Kindesalter. Allerdings ist die abnorm geformte Klappe u.a. größerem mechanischen Stress ausgesetzt und dies führt in der Regel früher zur Degeneration, Fibrosierung und Verkalkung. Das Manifestationsalter einer Stenose ist im Durchschnitt geringer als das bei trikuspidalen AK. Hochgradige Stenosen treten nämlich meist bereits um das 50. Lebensjahr auf. In der Regel benötigen die von der BAK Betroffenen fünf Jahre früher einen Aortenklappenersatz (AKE) als die mit trikuspidalen Klappen. Bei Männern findet sie sich bis zu 4-mal häufiger als bei Frauen (13). Familiär gehäuftes Auftreten der BAK führte zu Untersuchungen, die einen multifaktoriellen Erbgang und gelegentlich auch einen autosomal-dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz nachwiesen (14).

Die Häufigkeit des Auftretens der unterschiedlichen Ätiologien ist nicht nur regional verschieden, sondern auch altersabhängig. Vor dem 60. Lebensjahr tritt meist eine durch angeborene Anomalien, vor allem durch eine BAK, hervorgerufene AS auf. Im Alter > 65 Jahre überwiegt die degenerativ-kalzifizierende AS trikuspidaler Klappen (13).

1.2.2 Die degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vorwiegend mit der Therapie der degenerativ-kalzifizierenden Stenose trikuspidaler Aortenklappen. Die degenerativ-kalzifizierende AS ist durch eine massive Verkalkung der Klappen Segel und eine ausgeprägte fibrotische Verdickung charakterisiert (12). Die Kommissuren sind meist nicht verklebt. Den Verkalkungen liegt ein aktiver Krankheitsprozess mit Lipidablagerung, Entzündung und schließlich Kalzifizierung zugrunde, der im weiteren Verlauf die Segelbeweglichkeit einschränkt und schließlich zu einer Obstruktion führt (15). Das Ausmaß der valvulären Kalzifikation korreliert dabei mit der Progression der Erkrankung (16).

Als Vorstufe der Stenose wird die Aortenklappensklerose angesehen, die in der Regel keine Symptome verursacht. Diese ist echokardiographisch als fokale Verdickung der Klappe im Zentrum der Segel mit Aussparung der Kommissuren definiert, wobei keine Beweglichkeitseinschränkung und keine Obstruktion vorliegen. Unter Umständen kann eine Aortenklappensklerose bei der Auskultation festgestellt werden. Histopathologische Untersuchungen zeigen bei Aortenklappensklerose subendothelial an der aortalen Seite der Klappe gelegene, plaqueähnliche Läsionen, die mit arteriosklerotischen Veränderungen vergleichbar sind und unter anderem mikroskopische Kalkeinlagerungen aufweisen (17). Bereits die Aortenklappensklerose, ohne obstruktive Komponente, ist mit einem langfristig bis zu 50% gesteigertem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vergesellschaftet (13).

In der Literatur wird die Prävalenz in der Population der 65- bis 75jährigen für die Aortenklappensklerose mit 20 % und die der AS mit 1.3 % angegeben (18). Bei den über 75jährigen beträgt die Prävalenz der Aortenklappensklerose 37.0 - 57.4 % und die der AS 2.6 - 12.4 % (18, 19). Betrachtet man die Gesamtpopulation der über 65jährigen, so liegt die Prävalenz der degenerativ-kalzifizierenden AS zwischen 2 und 7%. Die degenerativ-kalzifizierende AS ist die häufigste Herzklappenerkrankung des älteren Menschen und stellt die zweithäufigste Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff dar (20). Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung wird die Prävalenz der degenerativ-kalzifizierenden AS voraussichtlich zunehmen, was sich aus dem Wissen über die deutlich höhere Prävalenz der Aortenklappensklerose und deren Tendenz zur Progression zur AS ableiten lässt.

Es wurde lange Zeit angenommen, dass der Entstehung der degenerativ-kalzifizierenden Aortenklappenstenose ein rein passiver, altersabhängiger Prozess zugrunde liegt. Heute geht man davon aus, dass die Kalzifikationen durch aktiv regulierte Biomineralisierung zustande kommen. Eine chronische Inflammation der Klappe mit Leukozyteninfiltration und Myofibroblastenaktivierung stellt dabei anscheinend ein Schlüsselereignis dar, welches Verkalkung und Matrixumbau initiiert. Die Ursachen der Entstehung und die Bedeutung von Risikofaktoren für diesen entzündlichen Prozess sind noch nicht abschließend geklärt. Hinweise auf den Einfluss von mechanischem Stress bei der Kalzifikation, die histologische Ähnlichkeit zu arteriosklerotischen Veränderungen und die mögliche Existenz gemeinsamer Risikofaktoren der Arteriosklerose und der degenerativ-kalzifizierenden AS, die Assoziation mit bestimmten Infektionen und regionale Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der AS waren Anlass für Untersuchungen, die zur Ausbildung verschiedener ätiologischer Modelle führten (12).

Mechanische Genese

Nachweislich bilden sich Verkalkungen dort, wo das Aortenklappengewebe besonderen Scherkräften ausgesetzt ist. Unregelmäßigkeiten in der Klappen geometrie führen zu einem turbulenten Fluss, der wiederum einen erhöhten Scherstress erzeugen könnte. Außerdem bedingt eine Elastizitätsabnahme in der Aorta ascendens im Alter ein abnormes Bewegungsmuster der Aortenklappentaschen, welches zu mechanischem Stress führt. Die Folge der mechanischen Beanspruchung könnte eine Dysfunktion des Endothels sein, die eine Einwanderung von Leukozyten ermöglicht, welche den entzündlichen Prozess einleiten (12).

Das frühere Manifestationsalter einer AS bei Patienten mit BAK, bei denen die abnorm geformte Klappe größerem mechanischem Stress ausgesetzt ist, ist auch ein Hinweis für die Bedeutung der mechanischen Genese (17).

Atherosklerotische Genese

Aus pathohistologischer Sicht zeigte sich ein atheroskleroseähnlicher Aufbau des veränderten Klappengewebes mit Akkumulation von oxidiertem LDL-Cholesterin, Apolipoproteinen, Leukozyteninfiltraten so wie Nachweis von Zytokinen, knochenassoziierten Proteinen und Proteinen, die einen Matrixumbau induzieren. In Tierversuchen führte eine bei Kaninchen induzierte Hypercholesterinämie zu einer auf aktiver Biomineralisierung beruhenden Abnahme der Aortenklappenöffnungsfläche (21). Dieser Prozess konnte mit Lipidsenkern verhindert werden (22). Kleinere epidemiologische Studien bezüglich des Zusammenhangs von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und AS kamen zu inkonstanten Ergebnissen, d.h. dass mögliche Risikofaktoren durch Folgestudien nicht bestätigt werden konnten. Zusammenfassend wurde in den verschiedenen Studien das männliche Geschlecht, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, niedrige HDL-Spiegel, hohe LDL-Spiegel, Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie, hohes Alter und Hyperkalziämie als Risikofaktoren identifiziert (12). Verlässlichere Ergebnisse gibt die Cardiovascular Health Study, die ein Patientenkollektiv von 5201 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren untersuchte. Sie fand als Prädiktoren einer degenerativ-kalzifizierende AS hohes Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, erhöhtes Lipoprotein, arterielle Hypertonie und LDL-Cholesterin (18).

Infektiöse Genese

Die Kenntnis über die inflammatorischen Veränderungen der Klappen führte dazu, auch eine infektiöse Genese in Betracht zu ziehen. Es wird ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Chlamydia pneumoniae und dem Entstehen einer AS diskutiert. Ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten einer Seropositivität, eines erhöhten Antikörpertiters oder eines positiven Antigennachweises im Aortenklappengewebe bei gleichzeitigem Vorliegen einer AS konnten in verschiedenen Studien nicht einheitlich beantwortet werden. Somit existieren bis jetzt keine sicheren Daten, die für dieses Modell sprechen (12).

Genetische Disposition

Regional und familiär überdurchschnittlich häufiges Auftreten waren erste Anhaltspunkte für die Annahme eines genetischen Einflusses bei der Entstehung einer AS. Weitere Untersuchungen zeigten ein erhöhtes Auftreten der AS bei bestimmten Syndromen, wie z.B. das DiGeorge-Syndrom oder Fragiles-X-Syndrom. Ferner konnten sowohl unter bestimmten Aberrationen von Autosomen (z.B. Fallot-Tetralogie) und X-Chromosomen (z.B. beim Turner-Syndrom) ein gehäuftes Auftreten einer AS gefunden werden. Auch bei Gesunden prädisponiert allein das männliche Geschlecht für eine stärkere Kalzifizierung.

Studien zu kongenitalen strukturellen Aortenklappenanomalien wiesen bei der schon oben beschriebenen BAK auf einen Einfluss mehrerer Gene hin. Eine Vielzahl von spezifischen Zielgenen wurde identifiziert, deren Mutation unter anderem mit verstärkter, rascherer Kalzifikation einhergeht und eine Rolle bei der degenerativ-kalzifizierenden AS spielen könnte. Der größte Teil der gefundenen Gene ist am Prozess von chronischen Inflammationen, Matrixumbau und Biomineralisierung beteiligt, welche eine gewisse Analogie zur Atherosklerose nahelegen (12).

Pathomechanismus: Umbau der extrazellulären Matrix und Biomineralisierung (Verkalkungsprozesse)

Die ursprünglich zarten und durchscheinenden Aortenklappensegel unterliegen Umbauprozessen der extrazellulären Matrix und einer aktiv regulierten Biomineralisierung. Im Stadium der Aortenklappensklerose sind subendotheliale, mikroskopische Verkalkungen in plaqueähnlichen Läsionen bei fibrotisch verdickten Klappen vorherrschend, welche sich im weiteren Verlauf zu massiven Verkalkungen ausweiten und zur hämodynamisch wirksamen AS führen.

Die plaqueähnlichen Läsionen sind durch Lipidanreicherungen gekennzeichnet. In diesen findet sich Apolipoprotein B und E sowie oxidiertes LDL-Cholesterin, welches mit proinflammatorischen und wachstumstimulierenden Eigenschaften assoziiert ist. T-Lymphozyten und Monozyten infiltrieren die extrazelluläre Matrix. Letztere differenzieren sich zu Makrophagen und werden nach Aufnahme des oxidierten LDLs zu Schaumzellen. Die T-Lymphozyten schütten Zytokine aus und diese initiieren die valvuläre Fibrosierung. Fibroblasten wandeln sich zu Myofibroblasten um, die glatten Muskelzellen ähneln und Aktin- und Myosinfilamente enthalten. Myofibroblasten differenzieren sich wiederum zu Zellen mit osteoblastenähnlichem Phänotyp. Letzterer Schritt wird wohl durch das Bone morphogenetic proteins-2 (BMP-2) ermöglicht. Schließlich kommt es zur Bindegewebsum- und -neubildung, in der die Matrixmetalloproteinasen (MMPs) bei der Umgestaltung der extrazellulären Matrix eine entscheidende Rolle einnehmen. Der Prozess der Kalzifikation oder auch Biomineralisierung ähnelt der ektopen Knochenbildung (12, 17). Dieser Prozess ist in *Abbildung 2* schematisch dargestellt.

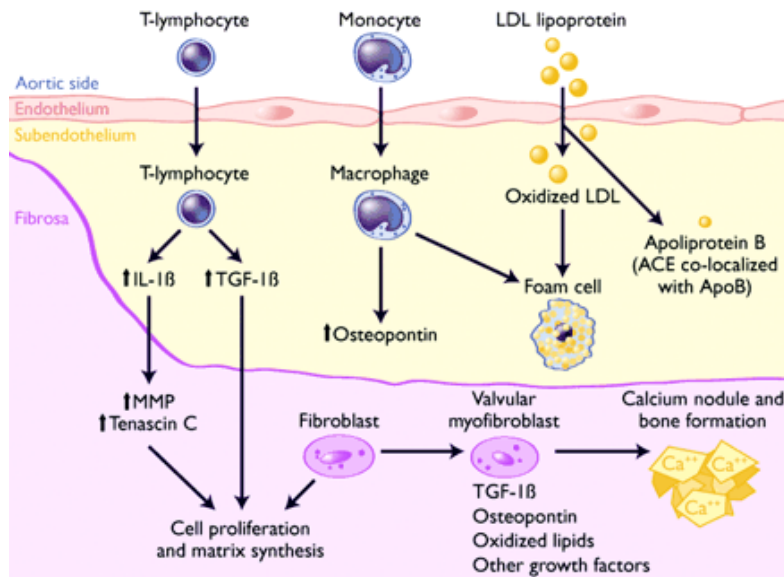


Abbildung 2: Möglicher Weg der Entstehung kalzifizierender Aortenklappenerkrankungen

T-Lymphozyten und Makrophagen infiltrieren das Endothel und setzen Zytokine frei. Diese wirken proliferativ auf Fibroblasten und initiieren den extrazellulären Umbau. Ein Teil der Fibroblasten differenziert sich zu Myofibroblasten, welche Zellen glatter Muskulatur ähneln. Oxidiertes LDL wird von Makrophagen aufgenommen, welche sich dann zu Schaumzellen entwickeln. ACE in Verbindung mit Apolipoprotein B bewerkstelligt die Konversion von Angiotensin I in Angiotensin II. Letzteres bindet an den Angiotensin-1-Rezeptor der Myofibroblasten. Ein Teil der Myofibroblasten differenziert sich zu Zellen mit osteoblastenähnlichem Phänotyp, welche zum knochenähnlichen Umbau der extrazellulären Matrix führen. IL = Interleukin; TGF = transforming growth factor; MMP = matrix metalloproteinases

Übernommen von Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26. Epub 2005/06/22. (17)

Pathophysiologie: Hämodynamische Veränderungen und Reaktionen des Myokards

Die beschriebenen pathologischen Veränderungen der Klappe führen zur Einschränkung der Segelbeweglichkeit und schließlich zur Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes. Durch die Stenose erhöht sich der Austreibungswiderstand. Der linke Ventrikel muss gegen eine größere Nachlast arbeiten. Es kommt zu einem Anstieg des systolischen und in der Folge auch des diastolischen linksventrikulären Drucks. Der systolische aortale Druck nimmt hingegen ab. Somit herrscht während der Austreibungsphase ein erhöhter transvalvulärer Druckgradient über der Aortenklappe. Die Austreibungsphase ist insgesamt auf Kosten der Diastole verlängert. Die Obstruktion entwickelt sich allerdings fortlaufend über einen längeren Zeitraum. Dadurch werden Anpassungsvorgänge im Myokard ermöglicht und somit die Auswurfleistung, also auch das Herzzeitvolumen, für eine gewisse Zeit aufrechterhalten (13). Das Myokard reagiert mit Hypertrophie, also einer Zunahme der Wanddicke. Dies normalisiert die Wandspannung, so dass die Kontraktionsfunktion vorerst erhalten bleibt. Der Charakter der Hypertrophie kann sowohl konzentrisch als auch exzentrisch sein. Eine exzentrische Hypertrophie zeigt sich häufiger bei Männern und ist mit früheren systolischen Funktionseinschränkungen vergesellschaftet. Beide Formen führen jedoch zwangsläufig zu diastolischen Funktionsstörungen des

linken Ventrikels. Ursächlich dafür ist die Complianceabnahme durch erhöhte Muskelzellmasse und gesteigerten Grad der interstitiellen Fibrosierung.

Der Pumpfunktion des linken Vorhofs kommt bei hypertrophiertem Ventrikelmyokard eine besondere Rolle zu. Einerseits führt die Kontraktion des linken Vorhofs zu einem höheren enddiastolischen linksventrikulären Druck, der für die Kontraktilität des linken hypertrophierten Herzmuskels essentiell ist, und andererseits schützt sie vor einer pulmonalen Stauung. Vorhofflimmern und atrioventrikuläre Dissoziation können somit zu einer rapide Verschlechterung des Krankheitszustands führen.

Die Adaptation des Myokards ist allerdings begrenzt und hält der chronischen Druckbelastung auf Dauer nicht stand. Es kommt zu einer linksventrikulären Dilatation, bei der die Wandspannung abrupt ansteigt. Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nimmt ab. Deshalb ist eine Steigerung des Herzminutenvolumens bei Belastung nicht mehr adäquat möglich und schließlich manifestieren sich auch in körperlicher Ruhe Zeichen einer Linksherzinsuffizienz.

Ein erhöhter linksventrikulärer Druck, Hypertrophie und eine verlängerte Systole haben einen gesteigerten O_2 -Verbrauch zu Folge. Dadurch sinkt die koronare Reserve auch bei Abwesenheit von koronarer Herzkrankheit. Gleichzeitig ist das O_2 -Angebot reduziert. Ursächlich hierfür sind durch erhöhte Drücke im Myokard verursachte Kompressionen von feinen Koronararterien, eine verkürzte Diastole und somit verkürzte Perfusionszeit, ein reduzierter aortaler Druck und eine relative Abnahme der myokardialen Kapillardichte. Dieses Ungleichgewicht zwischen Angebot und Verbrauch von O_2 löst subendokardiale Myokardischämien aus. Diese wiederum verschlechtern die linksventrikuläre Funktion (13).

1.3 Klinik, Prognose und Schweregradeinteilung

Eine manifeste AS zeigt sich häufig mit der klassischen Symptomtrias, bestehend aus Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Heute ist es üblich durch die im nächsten Abschnitt beschriebene Diagnostik, nämlich Auskultation eines Systolikums und Echokardiographie, bereits vor Beginn der Symptomatik die Diagnose AS zu stellen. Der Symptombeginn liegt bei Patienten mit BAK in der Regel in einem Alter von 50 bis 70 Jahren und bei Patienten mit trikuspiden Klappen in einem Alter von über 70 Jahren (13).

Klinisch findet sich bei Patienten mit AS am häufigsten eine zunehmende Belastungsintoleranz mit frühzeitiger körperlicher Erschöpfung und progredienter Luftnot. Ursächlich hierfür ist eine beginnende diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, die mit einem Anstieg des enddiastolischen Druckes einhergeht und schließlich zur pulmonalen Kongestion führt. Zusätzlich wird die Belastungsdyspnoe und schnellere Ermüdbarkeit durch ein nicht adäquat gesteigertes Herzminutenvolumen bei Belastung verstärkt. Es handelt sich folglich um Symptome, die sowohl auf einem linksventrikulären Vor- als auch auf einem Rückwärtsversagen beruhen und als erste Anzeichen einer Linksherzinsuffizienz angesehen werden. Bei Fortschreiten der Erkrankung treten Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Lungenödeme als Folge der pulmonalvenösen Stauung hinzu (13). Bei gleichzeitig bestehender COPD, Anämie oder koronarer Herzkrankheit (KHK) ist die Gefahr einer fehlerhaften Zuord-

nung des Leitsymptoms Dyspnoe gegeben. Vorhofflimmern führt zu einer Aggravation der klinischen Situation des Patienten, die in einem akuten fulminanten Herzversagen enden kann.

Eine Angina pectoris (Ap) manifestiert sich bei etwa zwei Dritteln der Patienten. Die Symptomatik tritt vor allem bei Belastung auf. Bis zu 40% der Patienten haben eine Ap ohne relevante Koronarstenosen. Ursächlich ist hierfür die oben beschriebene Dysbalance zwischen O_2 – Angebot und –Nachfrage, die durch die hämodynamischen Veränderungen und Hypertrophie des Myokards zu erklären sind. In seltenen Fällen werden Kalkembolien von den kalzifizierten Klappen für die Symptomatik einer Ap verantwortlich gemacht. Eine gleichzeitig bestehende KHK intensiviert die Ausprägung der Ap.

Synkopen treten gehäuft während oder nach körperlicher Anstrengung auf. Grund dafür ist das Unvermögen der Patienten mit AS das Herzminutenvolumen adäquat bei Belastung zu steigern. Eine Abnahme des totalen peripheren Widerstands auf Grund von Vasodilatation in der Muskulatur führt somit zu Hypotonie und zur Minderperfusion des Gehirns. Außerdem wird das Auftreten von Synkopen mit durch Belastung induzierten Arrhythmien, mit einer Fehlfunktion von Barorezeptoren, als auch mit einer gesteigerten Vasodepressorenantwort bei stark erhöhtem systolischem linksventrikulären Druck assoziiert (13). Seltener treten Synkopen in Ruhe auf. Ursächlich dafür sind transiente linksventrikuläre Dysrhythmien, transientes Vorhofflimmern oder ein kurzzeitig bestehender atrioventrikulärer Block. Bei älteren Patienten mit cerebrovaskulärer Insuffizienz ist eine kausale Zuordnung einer Synkope gelegentlich erschwert (23). Als weitere mögliche Begleiterscheinungen einer AS sind Vorhofflimmern, pulmonale Hypertonie und systemische venöse Hypertonie, die sich auch in Form von Unterschenkelödemen manifestieren können, zu nennen.

Außerdem korreliert eine schwergradige AS mit dem Auftreten von gastrointestinalen Blutungen, die mit Angiodysplasien und vaskulären Malformationen assoziiert sind. Diese Assoziation wird als Heyde-Syndrom bezeichnet (24). Das Endokarditisrisiko ist bei älteren Patienten mit ausgeprägten Verkalkungen geringer ausgeprägt als bei jüngeren Patienten mit geringeren Kalzifikationen. Überdies werden Kalkembolien beschrieben, die unter anderem das Koronarsystem, die Nieren und das Gehirn treffen und dort Ischämien auslösen können (13). Ein plötzlicher Herztod ist eine gefürchtete Folge der manifesten AS, die etwa 3-5% der Patienten betrifft (23). Anhand der Präsenz der Symptome lässt sich auf die Prognose der Patienten mit AS schließen. Bereits das Auftreten von milden Symptomen nach einer langjährigen Latenzzeit ist mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung assoziiert. Die durchschnittliche Überlebenszeit von Patienten mit medikamentös behandelter AS beträgt von Beginn der Symptomatik an etwa zwei Jahre bei Auftreten von Herzinsuffizienz, drei Jahre bei Auftreten von Synkopen und fünf Jahre bei Auftreten von Ap (*Abbildung 3*)

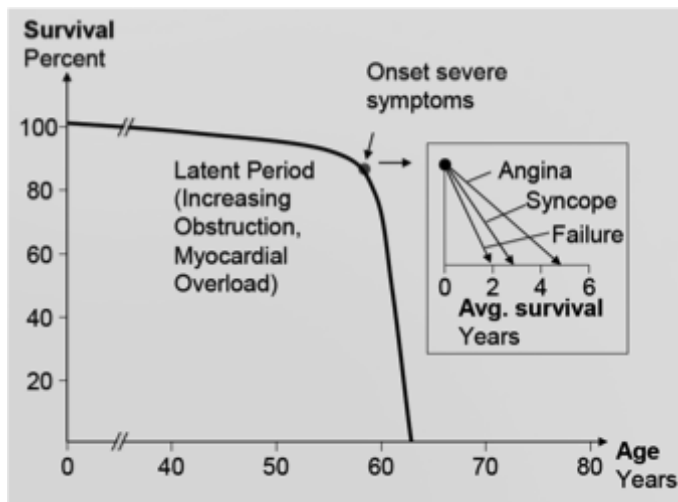


Abbildung 3: Symptomabhängiges Überleben bei Aortenklappenstenose

Nach einer langjährigen Latenzperiode setzen die Symptome ein. Nach Symptombeginn (Knick in der Kurve) ist das Überleben auf einige Monate bis wenige Jahre reduziert. Bei Auftreten von Angina pectoris beschränkt sich die durchschnittlich Überlebenszeit auf zwei Jahre, beim Auftreten von Synkopen auf durchschnittlich drei Jahre und beim Auftreten von Herzinsuffizienz auf durchschnittlich fünf Jahre. Die ursprünglich von Ross, J., Jr. und E. Braunwald im Jahr 1968 entworfene Kurve wurde von Erbel et al. der demographischen Entwicklung entsprechend angepasst. (Anpassung hier nicht abgebildet) Die Lebenserwartung ist um 20 Jahre gestiegen. Entsprechend verlagerten sich auch der Symptombeginn und der Interventionszeitpunkt in höheres Alter. Patienten, die einer chirurgischen oder interventionellen Behandlung bedürfen, sind heute meist über 80 Jahre alt.

Anderen Quellen zufolge liegt das durchschnittliche Überleben der Patienten mit schwergradiger, symptomatischer AS bei zwei Jahren; die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei <20%. Innerhalb eines 5-Jahres-FU wurde nur bei 12 % der Patienten mit kritischer AS ein komplikationsloser klinischer Verlauf beobachtet (17). Eine besonders schlechte Prognose weisen Patienten mit Linksherzversagen auf, welches häufig mit einem niedrigen transvalvulären Druckgradienten sowie einer niedrigen transvalvulären Flussgeschwindigkeit vergesellschaftet ist. Die medikamentöse Therapie einer kritischen AS geht häufig mit stationären Aufenthalten aufgrund von rezidivierenden kardiopulmonalen Dekompensationen einher (13).

Eine Minderheit von Patienten mit schwergradiger AS ist subjektiv beschwerdefrei. Die sich allmählich manifestierende Einschränkung der Belastbarkeit kann von dem Patienten aufgrund einer sich parallel entwickelnden aktivitätsärmeren Lebensweise unbemerkt bleiben. Andererseits können auch atypische bzw. unspezifische Symptome wie Müdigkeit und allgemeine Leistungsminderung auftreten, die vom Patienten auf das Alter oder andere Gründe zurückgeführt werden. Bei diesen Patienten können jedoch Symptome wie Dyspnoe, Ap und inadäquater Blutdruckanstieg während der Belastung durch ein Belastungs-EKG provoziert werden und diese gefährdete Patientengruppe somit identifiziert werden (25).

Der mittlere transvalvuläre Druckgradient (mittlerer ΔP), die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (v_{max}) und die Klappenöffnungsfläche (KÖF) (normal 2.5 - 4 cm²) bzw. die Klappenöffnungsfläche bezogen auf die Körperoberfläche (KÖF/BSA) (normal 2 cm²/m²) dienen unter anderem als quan-

titative Parameter zur Beurteilung des Schweregrades einer AS. Die Klappenöffnungsfläche wird am wenigsten von flussdynamischen Verhältnissen beeinflusst und ist daher am zuverlässigsten (15, 26). Es werden leichtgradige, mittelgradige und schwergradige Stenosen unterschieden (*Tabelle 1*). In einer Studie mit 2131 Patienten mit Aortenklappensklerose, die mindestens ein Jahr echokardiographisch nachkontrolliert wurden, entwickelten 15.9% der Patienten eine AS und zwar 10.5% eine leichtgradige, 2.9% eine mittelgradige und 2.5% eine schwergradige. In durchschnittlich acht Jahren ging eine Aortenklappensklerose in eine schwergradige AS über (27).

Weitere Studien ergaben, dass im Durchschnitt bei Patienten mit Diagnose AS die transvalvuläre Flussgeschwindigkeit um 0.3 m/s pro Jahr und der transvalvuläre Druckgradient um 7 mmHg pro Jahr anstiegen. Die KÖF nahm um 0.1 cm² pro Jahr ab. Die hämodynamischen Veränderungen sind somit messbar und lassen eine Beurteilung des Schweregrades und der Progression der Erkrankung zu. Erwähnenswert ist, dass bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, trotz schwergradiger AS häufig ein relativ niedriger transvalvulärer Druckgradient bestimmt wird (17).

Therapeutische Entscheidungen müssen daher bei Patienten mit AS individuell unter Berücksichtigung der Schweregradbeurteilung, der linksventrikulären Funktion und des klinischen Zustands gefällt werden (13).

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

Schweregrade	KÖF (cm ²)	KÖF/BSA (cm ² /m ²)	mittlerer Δ P (mmHg)	v _{max} (m/s)
leichtgradige AS	> 1.5	> 1.0	< 25	< 3.0
mittelgradige AS	1.0 - 1.5	0.6 - 1.0	25 - 40	3.0 - 4.0
schwergradige AS	< 1.0	< 0.6	> 40	> 4.0

Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach der American Heart Association:
übernommen von Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(3):e1-148. Epub 2006/08/01

ergänzt durch: Malyar NM, Schlosser T, Buck T, Erbel R. Using cardiac magnetic resonance tomography for assessment of aortic valve area in aortic valve stenosis. Herz. 2006;31(7):650-7. Epub 2006/10/31.

AS = Aortenklappenstenose; KÖF = Klappenöffnungsfläche; BSA = Body Surface Area; mittlerer Δ P = mittlerer transvalvulärer Druckgradient; v_{max} = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

1.4 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung bilden die Grundlage bei der Diagnostik. In der Regel kann nämlich nach Feststellen eines typisch lokalisierten Systolikums der Verdacht auf eine AS geäußert werden. Die Doppler-Echokardiographie hat sich als nicht invasives diagnostisches Standardverfahren etabliert, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen und mittels Bestimmung der KÖF und der Druckgradienten den Schweregrad der Stenose zu bestimmen (28). Des Weiteren stehen neben der Echokardiographie eine Reihe anderer diagnostischer Mittel zur Verfügung, um hämodynamische Veränderungen, die KÖF und Ausmaß der Verkalkung zu erfassen, um Rückschlüsse auf Prognose und therapeutisches Vorgehen zu ziehen sowie eine präoperative Evaluation durchzuführen. Hierzu zählen bildgebende Verfahren wie Röntgen, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), die Herzkatheterdiagnostik und die Untersuchung von Laborparametern.

1.4.1 Körperliche Untersuchung

Der Verdacht auf eine AS lässt sich im Rahmen der körperlichen Untersuchung vor allem nach Auskultation äußern. Daneben hat die Palpation eines Pulsus tardus et parvus (langsamer Pulsanstieg und kleine Amplitude) an den Carotiden und die Palpation eines präkordialen Schwirrens im 2. ICR parasternal rechts oder in der Fossa jugularis eine wesentliche Bedeutung. Außerdem sollte die Erfassung von Zeichen einer Herzinsuffizienz, wie Unterschenkelödeme, Auskultation von Rasselgeräuschen bei Lungenödem und Perkussionsdämpfung bei Pleuraerguss erfolgen (13). Bei Auskultation lässt sich meist ein raues, niederfrequentes Systolikum mit Punctum maximum im 2. ICR rechts parasternal mit Fortleitung in die Carotiden feststellen. Dem Austreibungsgeräusch mit Crescendo-Decrescendo-Charakter kann insbesondere bei BAK ein protosystolischer Klicklaut vorausgehen. Je lauter das Systolikum und je mehr sein Maximum in die Spätsystole verlagert ist, desto schwerer ist die Stenose. Allerdings ist bei Linksherzinsuffizienz (LHI) und damit verbundener Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) mit einer Abnahme der Lautstärke bis hin zum Verschwinden des Geräusches zu rechnen. Der zweite Herzton ist aufgrund immobiler Segel meist leise oder kaum hörbar. Bei pulmonaler Hypertonie (pHT) dominiert der pulmonale Anteil des zweiten Herztones. Es kann auch zur paradoxen Spaltung des zweiten Herztons kommen, wenn ein Linksschenkelblock oder eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegen. Eine Abnahme der Lautstärke ist bei Vorhofflimmern, frühzeitigen Ventrikelkontraktionen, im Stehen und bei Valsalvamanöver zu verzeichnen. Hingegen ist sie in liegender oder kauernder Position verstärkt (13).

1.4.2 Echokardiographie

Bei der transthorakalen Echokardiographie (TTE) handelt es sich um ein nicht invasives, meist ubiquitär verfügbares und kostengünstiges diagnostisches Mittel, um die Diagnose AS zu stellen, Verlaufskontrollen durchzuführen und Patienten mit Operationsindikation zu identifizieren. Im 2-D-Bild gelingt meist die Beurteilung von Anatomie und Pathologie der Aortenklappe und der Aortenwurzel (*Abbil-*

Abbildung 4 A). Somit können Anzahl, Größe, Beweglichkeit und Separation der Segel erfasst werden. Des Weiteren kann das Ausmaß einer Fibrosierung und Verkalkung erfasst werden. Diese gewonnenen Informationen lassen häufig einen Rückschluss auf die Ätiologie der Stenose zu (15). Zusätzlich können Hämodynamik und Funktion des linken Ventrikels sowie andere Epiphänomene beurteilt werden. Der Durchmesser der Aorta ascendens (Ao), die Breite des interventrikulären Septums (IVS) als Maß für die Hypertrophie, der enddiastolische linksventrikuläre Diameter (EDD) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) stellen Beispiele für standardisierte Echoparameter dar.

Die Doppler-Echokardiographie spielt vor allem bei der Schweregradbestimmung der AS eine wichtige Rolle. Die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (v_{\max}) wird mit Hilfe eines CW-Doppler (continuous wave-Doppler) gemessen. Dabei wird eine Doppler-Hüll-Kurve (Flussgeschwindigkeits-Zeit-Kurve) registriert (Abbildung 4 B). Diese ist die Grundlage für die Bestimmung des maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten. Das Verhältnis von Flussgeschwindigkeit und Druckgradient wird physikalisch mit der Bernoulli-Gleichung beschrieben. Es wird eine vereinfachte Form dieser Gleichung verwendet: $\Delta P = 4v^2$ (ΔP : Druckdifferenz; v : transvalvuläre Flussgeschwindigkeit). Somit errechnet man aus v_{\max} den maximalen instantanen transvalvulären Gradienten (ΔP_{\max}) und über das Flächenintegral der Flussgeschwindigkeits-Zeit-Kurve den mittleren transvalvulären Gradienten (ΔP_{mean}) (15). Diese hämodynamischen Parameter korrelieren sehr gut mit den durch invasive Methoden bestimmten Werten (13). Die Verlässlichkeit der echokardiographisch bestimmten Werte ist allerdings stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Des Weiteren kann es zu Über- oder Unterschätzung des wahren Schweregrades kommen, wenn eine gleichzeitig bestehende Aortenklappeninsuffizienz (AI) oder Mitralinsuffizienz (MI), eine hyperdynamische Kreislauftsituation oder eine erweiterte Aorta ascendens vorliegen (15). Die TTE eignet sich weiterhin zur Bestimmung der KÖF. Es wird die effektive KÖF, welche die hämodynamische Bedeutung der Stenose widerspiegelt, und nicht die anatomische KÖF, die beispielsweise bei der TEE erfasst wird, bestimmt. Die zugrunde liegende physikalische Überlegung, dass Flussraten vor und nach einer Stenose gleich sein müssen, führte zum Aufstellen der Kontinuitätsgleichung:

$$KÖF_{\text{eff}} = A_{\text{LVOT}} \times VTI_{\text{LVOT}} / VTI_{\text{Stenose}}$$

($KÖF_{\text{eff}}$: effektive Klappenöffnungsfläche; A_{LVOT} : Fläche des Ausflusstraktes; VTI_{LVOT} : Geschwindigkeits-Zeit-Integral im Ausflusstrakt, VTI_{Stenose} : Geschwindigkeits-Zeit-Integral in der Stenose)

Die verwendeten Parameter werden mittels Doppler bzw. die A_{LVOT} nach Ausmessen des LVOT-Durchmessers (d) und Berechnung mit der Flächenformel ($A = 2 \times \pi \times (d/2)^2$) ermittelt. Im letzteren liegt auch die häufigste Fehlerquelle dieser Methode, da ein geringer Messfehler potenziert wird. Die $KÖF_{\text{eff}}$ ist ein flussabhängiger Parameter und kann nicht uneingeschränkt verwendet werden (15).

Das Vorhandensein von Adipositas, Emphysem, Brustwanddeformitäten oder der Zustand nach Thorakotomie verschlechtern allerdings die Schallbedingungen, so dass eine Untersuchung mit TTE nur zu unbefriedigenden Ergebnissen kommt. In diesem Fall bietet sich eine Diagnostik mit der transösophagealen Echokardiographie (TEE) an. Darüber hinaus lassen sich mit der TEE kardiale Strukturen untersuchen, die von präkordial nur schlecht oder gar nicht einsehbar sind. Hierzu zählt das linke Vor-

hofsohr, die Vena cava superior und die thorakale Aorta. Als semi-invasives Verfahren wird sie allerdings nicht von allen Patienten toleriert und ist kontraindiziert bei Patienten mit Varizen, Tumoren oder Strikturen des Ösophagus (26). Mittels Planimetrie ist eine direkte Bestimmung der anatomischen KÖF mit der TEE möglich. Unzuverlässigkeiten dieser Messmethode können bei stark verkalkten Klappen oder bei Messung an Klappenbasis und nicht in Höhe der Segelränder auftreten. Die Planimetrie wird vor allem angewendet, wenn invasive Messung und/oder die Ergebnisse der TTE mit der Symptomatik des Patienten nicht übereinstimmen (15). Weitere echokardiographische Parameter zur Bestimmung des Schweregrades, die zum Teil Fehlerquellen minimieren, wurden wissenschaftlich evaluiert, kommen jedoch im klinischen Alltag nur begrenzt zum Einsatz. Hierzu zählt die Bestimmung des Quotienten aus Ausflusstraktgeschwindigkeit und maximaler Jet-Geschwindigkeit, die funktionelle Öffnungsfläche, der Klappenwiderstand und der Schlagarbeitsverlust (stroke work loss). Bei der Beurteilung einer AS von Patienten mit stark reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (<40%) und einem geringen Gradienten (<30 mmHg) muss zwischen einer rein durch die Stenose bedingten und einer durch eine primär myokardiale Erkrankung verursachten Verminderung der Auswurfleistung differenziert werden. Da in beiden Fällen mit den konventionellen echokardiographischen Methoden eine gleich schwere Reduktion der KÖF nachweisbar ist, wird auf verfeinerte Untersuchungsmethoden zurückgegriffen. Bei der Dobutamin-Stressechokardiographie wird dem Patienten unter klinischer Überwachung mit Blutdruckkontrolle und EKG-Aufzeichnung Dobutamin verabreicht. Bei Patienten mit reiner AS nimmt der mittlere Druckgradient zu und die KÖF bleibt unverändert. Hingegen reagieren Patienten mit einer durch eine primär myokardiale Erkrankung verursachten Reduktion der Pumpfunktion mit einem gesteigerten transvalvulären Fluss, deutlicher Zunahme der Segelbeweglichkeit und der effektiven KÖF. Diese Differenzierung ist von großer Bedeutung, weil nur Patienten, deren Auswurfleistungsreduktion durch eine Stenose und nicht primär durch Myokardschaden begründet ist, von einem AKE bei relativ hohem operativem Risiko profitieren (15).

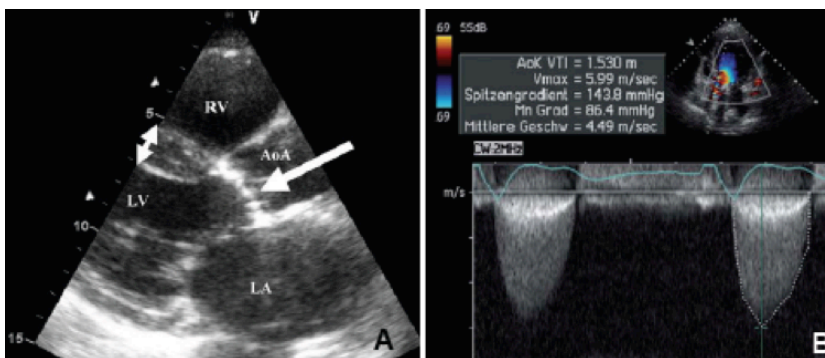


Abb. 4 A zeigt im B-Mode von transthorakal eine kalzifizierte Aortenklappe (Pfeil) und ein hypertrophiertes Interventrikularseptum (Doppelpfeil). (RV = rechter Ventrikel; LV= linker Ventrikel; LA = linker Vorhof; AoA = Aorta ascendens) Abb. 4 B zeigt die Doppler-Hüllkurve eines Patienten mit schwergradiger Aortenstenose.

Abbildung 4: Transthorakale Echokardiographie

1.4.3 Herzkatheter und Angiographie

Mittels der Herzkatheteruntersuchung kann eine invasive Schweregradbestimmung durchgeführt werden. Vorzugsweise wird von femoral und seltener von radial ein Katheter retrograd unter Klappenpassage in den linken Ventrikel eingeführt. Optimal wäre eine simultane Messung des transvalvulären Drucks. Es dient jedoch in der Regel eine durch Katheterrückzug vom linken Ventrikel in die Aorta ascendens ermittelte Druckkurve als Grundlage zur Berechnung der Gradienten. Das Herzzeitvolumen wird entweder oxymetrisch nach Fick (Herzminutenvolumen = aufgenommene O₂-Menge/ arteriovenöse O₂-Differenz) oder über Thermodilution bestimmt. Die KÖF wird schließlich über die Gorlin-Formel berechnet:

$$KÖF = \frac{HZV / (EP_{sys} \times HF)}{44,5 \times \sqrt{\Delta P_{mittl}}}$$

(KÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; HZV: Herzzeitvolumen;
EP_{sys}: systolische Ejektionsperiode; HF: Herzfrequenz;
ΔP_{mittl}: mittlere transvalvuläre Druckdifferenz)

Allerdings gibt es für die Anwendung der Gorlin-Formel eine Reihe Limitationen. Der aortale Druck soll mindestens 2 cm distal der Aortenklappe gemessen werden. Die ermittelte KÖF ist vom transvalvulären Fluss abhängig, so dass bei niedrigem Herzzeitvolumen die KÖF unterschätzt wird. Auch Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des Herzzeitvolumens werden auf die Berechnung der KÖF übertragen. Außerdem können während der Klappenpassage mit dem Katheter Kalkembolien ausgelöst werden, welche unter anderem zu cerebralen Läsionen führen können. Aufgrund dieser Problematik wird häufig auf eine invasive Methode zur Bestimmung des Schweregrades verzichtet und nur angewendet, wenn es zu Diskrepanzen zwischen klinischem Erscheinungsbild des Patienten und den echokardiographisch ermittelten Parametern kommt. Allerdings ist eine mittels Herzkatheter durchgeführte Koronarangiographie ein wichtiger Bestandteil der präoperativen Evaluation eines Patienten mit AS. Eine Aortenwurzangiographie und die Becken-Bein-Angiographie sind Bestandteil der Diagnostik vor kathetergeführtem AKE (15).

1.4.4 Röntgen

Das Herz eines Patienten mit AS stellt sich im Röntgen-Thorax normalerweise nur leicht vergrößert dar. Bei bestehender AI oder Herzinsuffizienz zeichnet sich jedoch für gewöhnlich eine linksventrikuläre Dilatation ab. Die Aorta ascendens ist poststenotisch meist dilatiert, besonders bei Patienten mit BAK. Kalzifikationen der Klappen sind nur selten im Röntgen-Thorax-Bild, jedoch häufig unter Durchleuchtung sichtbar. Bei schwergradiger AS kann sich der linke Vorhof vergrößert darstellen und eine verstärkte Lungenvenenzeichnung feststellbar sein (13).

1.4.5 EKG

In etwa 85% der Patienten mit schwergradiger AS finden sich Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie. Außerdem lässt sich für gewöhnlich eine Vorhofvergrößerung feststellen. Häufig treten Erregungsrückbildungsstörungen in den linkspräkordialen Ableitungen als Korrelat zu Innenschicht-

ischämien auf. 10 bis 15 % der Patienten mit AS haben Vorhofflimmern. Die Kalzifikationen der AS können sich auch auf das Erregungsleitungssystem ausweiten und somit zu atrioventrikulären Blockbildern und intraventrikulären Blöcken führen. Leitungsstörungen sind bei 5% der Patienten mit kalzifizierender AS zu finden, wobei mit einer weitaus größeren Häufigkeit bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kalzifikation des Mitralanulus zu rechnen ist (13).

1.4.6 Computertomographie (CT)

Die CT des Herzens liefert wertvolle Daten über Morphologie der Aortenklappen und über Maße des Aortenklappenanulus, der Sinus valsalvae, des sinutubulären Übergangs sowie der Aorta ascendens. Diese Informationen nehmen Einfluss auf therapeutische Entscheidungen und auf eine eventuelle Operationsplanung (29) (13).

Des Weiteren gelingt eine Beurteilung der Koronararterien, insbesondere deren anatomische Beziehung zur verkalkten Aortenklappe. Außerdem lässt sich planimetrisch die KÖF bestimmen, welche eine gute Übereinstimmung mit der durch TEE ermittelten KÖF zeigt (30). Einen Vorteil gegenüber der Echokardiographie stellt allerdings die Quantifizierung der Klappenkalzifikation dar. Diese ist nämlich in der Echokardiographie nur visuell, das heißt semiquantitativ möglich. In der CT werden verschiedene Kalkscores verwendet, die ursprünglich zur Quantifizierung von Kalzifikationen in den Koronarien erstellt wurden. Hierzu zählen der Agatston-Score, der Volumenscore und der Massescore. Da das Ausmaß der valvulären Kalzifikationen gut mit dem Schweregrad und der Progression der Erkrankung korreliert, kann der quantitativen Analyse der Kalzifikation in Zukunft möglicherweise große Bedeutung zukommen, obgleich sie sich im klinischen Alltag bis jetzt jedoch nicht durchgesetzt hat (20) Die CT der Becken-Beinachse ist Bestandteil der präinterventionellen Diagnostik (31).

1.4.7 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

Mittels MRT kann das Volumen, die Funktion und die Masse des linken Ventrikels beurteilt werden (13). Es gelingt auch eine planimetrische Bestimmung der KÖF, die sehr gut mit den Ergebnissen aus der TEE korreliert (32). Allerdings kommt diese Technik nur selten im klinischen Alltag zum Einsatz (13). Es handelt sich bei der MRT zwar auch um ein noninvasives Verfahren ohne Strahlenbelastung, jedoch bietet sie außer bei Patienten mit schlechten Schallbedingungen keinen Vorteil gegenüber der konventionellen Dopplerechokardiographie (26).

1.4.8 Laborparameter

In der Diagnostik der Herzinsuffizienz sind Biomarker, das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP) und sein N-terminales Fragment (NT-proBNP) bereits etabliert. Sie werden von Kardiomyozyten infolge einer Zunahme der ventrikulären Wandspannung im Rahmen einer Druck- oder Volumenbelastung freigesetzt. Sie gelangen in die systemische Zirkulation und sind dort in venösen Blutproben bestimmbar.

Beide Marker werden als gleichwertig erachtet, weil sie sehr gut miteinander korrelieren. Auch bei einer AS wird die Ausschüttung von BNP und NT-proBNP durch eine erhöhte Druckbelastung stimuliert. Die Höhe der Konzentration der Biomarker im venösen Blut korreliert mit dem Schweregrad der Stenose und mit der klinischen Symptomatik der Patienten. Eine Progression der Erkrankung ist an einem Anstieg der Werte zu erkennen. Außerdem weisen erhöhte Werte auf eine ungünstige klinische Prognose hin (33).

1.4.9 Neuere bildgebende Verfahren

Es wurde eine Reihe von neuen bildgebenden diagnostischen Methoden eingeführt, die allerdings nur zum Einsatz kommen, wenn sich die oben beschriebenen Techniken bei einzelnen Patienten nicht bewähren. Unter einzelnen Gesichtspunkten weisen sie sogar Vorteile gegenüber der konventionellen Echokardiographie auf. Diese bleibt jedoch weiterhin Standarddiagnostik in der Feststellung einer AS und deren weiterer Quantifizierung.

Die dreidimensionale Echokardiographie ermöglicht eine genauere planimetrische Bestimmung der KÖF im Vergleich zur TEE. Außerdem können linksventrikuläre Funktion und Masse erfasst werden. Die Kontrastechokardiographie kann bei Patienten mit schlechtem Schallfenster behilflich sein, weil das lungengängige Kontrastmittel das Dopplersignal verstärkt. Auch bei Patienten mit guten Schallbedingungen soll eine Verstärkung des Dopplersignals durch Kontrastmittel zu einer größeren Übereinstimmung der so ermittelten KÖF mit der über invasive Messung und Gorlin-Formel berechneten KÖF führen. Außerdem sind Endo- und Perikard besser abzugrenzen und somit eine exaktere Bestimmung der linksventrikulären Masse möglich. Durch den Gewebe-Doppler (Tissue Harmonic) kann die Aortenklappe besser visualisiert werden und dadurch die KÖF planimetrisch mittels transthorakalem Schall bestimmt werden. Außerdem kann die linksventrikuläre Funktion analysiert werden und mit der automatischen Konturerkennung quantifiziert werden. Die Myokardgeschwindigkeit kann durch die Gewebe-Doppler-Echokardiographie untersucht werden und somit eine bei AS verlängerte isovolumetrische Kontraktionszeit festgestellt werden. Stoffwechsel und Durchblutung des Myokards können mit der Myokardszintigraphie und der Positron-Emissions-Szintigraphie beurteilt werden (34).

1.5 Behandlungsoptionen

1.5.1 *Medikamentöse Behandlung*

Die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie sind sehr begrenzt. Für das Aufhalten der Progression der AS unter medikamentöser Therapie existieren bisher keine sicheren Daten. In einigen Studien wurde ein verzögertes Voranschreiten der Klappenkalzifikation unter der Therapie mit Statinen beschrieben (35, 36). Dieser Effekt konnte in einer nachfolgenden randomisierten Studie nicht bestätigt werden (37). Die Datenlage bezüglich eines Benefiz einer Therapie mit ACE-Hemmern ist aktuell ebenfalls widersprüchlich (35, 38). Eine kürzlich veröffentlichte Studie wies eine signifikante Reduktion der Mortalität von Patienten mit Aortenklappensklerose und eine signifikant langsamere Progression zur Aortenklappenstenose nach. Diese Beobachtung konnte in der selben Studie unter Therapie mit ACE-Hemmern nicht gemacht werden (39). Eine verzögerte Progression wurde außerdem unter Therapie mit Bisphosphonaten beschrieben (40). Weitere randomisierte Studien wurden aufgenommen, um einen prognostischen Effekt von Statinen, ACE-Hemmern und Bisphosphonaten abschließend zu klären (5). Die Ergebnisse dieser Studien stehen allerdings noch aus. Die European Society of Cardiology empfiehlt eine Modifikation von kardiovaskulären Risikofaktoren, um einer begleitenden KHK vorzubeugen (41). Herzinsuffiziente Patienten mit pulmonaler Stauung profitieren in der Regel von einer vorsichtigen Behandlung mit Diuretika, ACE-Hemmern und AT₁-Blockern. Die vorsichtige Reduktion des zentralen Blutvolumens und der Vorlast sollte jedoch unter strengen Kontrollen statt finden, um Hypotonien zu vermeiden. Digitalis kommt vor allem bei Patienten mit Vorhofflimmern oder stark reduzierter Pumpfunktion zum Einsatz. Bei vorherrschender pectanginösen Symptomatik kann durch vorsichtige Applikation von Nitraten und Betablockern Entlastung geschaffen werden. Eine akute kardiopulmonale Dekompensation kann mit Nitropussid-Infusion therapiert werden (41). Selbst unter optimaler medikamentöser Therapie werden dennoch Mortalitätsraten im ersten Jahr von 25 % und im zweiten von 50 % angegeben (42). In der Kohorte B der PARTNER-Studie betrug die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei Hochrisikopatienten mit einem mittleren Alter von 83.2 ± 8.3 Jahren unter medikamentöser Standardtherapie sowie optionaler Ballon-Valvuloplastie 49.7 %. Innerhalb des ersten Jahres trat in 70.4 % der Fälle ein zusammengefasster Endpunkt ein, d.h. die Patienten waren entweder verstorben oder aufgrund von erneuter kardiopulmonaler Dekompensation rehospitalisiert worden (9).

1.5.2 *Chirurgisches Behandlungskonzept*

Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) ist ein langjährig erprobtes Verfahren und stellt den Goldstandard für die Therapie einer symptomatischen AS mit gutem perioperativem Outcome und Langzeitüberleben dar. Bei schwergradiger symptomatischer AS besteht Klasse-IB-Indikation zum konventionellen AKE. Asymptomatischen Patienten mit schwergradiger AS, welche gewisse Zusatzbedingungen wie $LV-EF \leq 50 \%$ oder pathologische Belastungstests erfüllen, wird eine Klasse-IC-Indikation zugewiesen (6). Im Jahr 2010 erhielten in Deutschland 11 582 Patienten einen chirurgischen AKE (43). Der operative Eingriff wird über eine Sternotomie durchgeführt und bedarf des Ein-

satzes der Herz-Lungen-Maschine sowie einer Kardioplegie. Nach querangelegter Aortotomie erfolgt die Exzision der Aortenklappe. Die Prothese wird mittels vorgelegter Naht fixiert und die Aorta ascendens im Anschluss verschlossen (44). Das Trauma bei Sternotomie, die extrakorporale Zirkulation, lange Narkose- und Nachbeatmungszeiten stellen größtenteils unumgängliche Operationsrisiken dar, auch wenn heute weniger invasive OP-Techniken wie z.B. eine partielle Sternotomie möglich sind. Für den chirurgischen AKE stehen biologische und mechanische Prothesen zur Verfügung. Patienten > 70 Jahren wird in der Regel eine biologische Prothese und Patienten < 70 Jahren eine längerlebige, mechanische Prothese empfohlen. Bei Patient mit mechanischer Prothese ist eine lebenslange orale Antikoagulation erforderlich. Gegenwärtig lässt sich ein starker Trend zu biologischen Prothesen feststellen. So betrug im Jahr 2010 nach der Leistungsstatistik der deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGTHG) das Verhältnis von biologischen Prothesen (Xenograft) zu mechanischen Prothesen (Kunstklappen) 5:1 (43). Die perioperative Mortalität in Deutschland und den USA wird mit 3.3 bis 3.9 % bei isoliertem AKE und mit 6.0 bis 7.5 % bei Patienten mit gleichzeitiger Revaskularisation des Herzmuskels angegeben (44). Als gefürchtete Komplikationen nach AKE sind Blutungen, neurologische Ereignisse wie Schlaganfall und TIA, Myokardinfarkt, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, paravalvuläre Leckage, Infektionen wie Endokarditis oder Pneumonie, Hämolyse, Beeinflussung des Reizleitungssystems mit Bedarf der Implantation eines Herzschrittmachers und akute Niereninsuffizienz zu nennen (2, 8). 3-Jahres-Überlebensraten von mehr als 80 % wurden berichtet (45, 46). Aufgrund der demographischen Entwicklung steigt das Alter der Patienten, die einen AKE benötigen. So betrug in Deutschland im Jahr 2010 der Anteil an über 80jährigen Patienten, die am Herzen operiert wurden 12.4 % (43). Im Aqua-Qualitätsreport 2010 des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen wird der Anteil der über 80jährigen, die einen isolierten AKE erhielten mit 15.2 % angegeben (47). Es zeigte sich, dass die Mortalitäts- und Morbiditätsraten bei älteren Patienten höher sind (48, 49). Bei Hochrisikopatienten mit einem mittleren Alter von 76.1 ± 11.2 Jahren und STS-Score von $16.3\% \pm 7.3\%$ wurde kürzlich sogar eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 16.4% und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 70.9 % angegeben (49). In der PARTNER-Studie wurde vor Kurzem bei Hochrisikopatienten mit einem mittleren Alter von 84.5 ± 6.4 Jahren eine perioperative Mortalitätsrate bei isoliertem AKE von 6.5 % und eine 1-Jahres Mortalitätsrate von 26.8 % genannt (8). Es zeigte sich, dass vor allem hohes Alter der Patienten, notfallmäßige Operationen, hohes NYHA-Stadium, schlechte LV-EF ($\leq 30\%$), Z.n. Myokardinfarkt und gleichzeitige Bypass-OP wichtige Prädiktoren für eine hohe perioperative Mortalität nach chirurgischen AKE sind (50). Obgleich gute Ergebnisse bei Hochrisikopatienten erzielt werden, wird im The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease beschrieben, dass 31.8 % der Patienten mit schwergradiger symptomatischer AS nicht operiert wurden (1). Gründe hierfür waren ein hohes NYHA-Stadium, eine schlechte Pumpfunktion, neurologische Beeinträchtigungen des Patienten, Z.n. Herz-OP, chronische Lungenerkrankungen, chronische Niereninsuffizienz oder assoziierte KHK (51, 52).

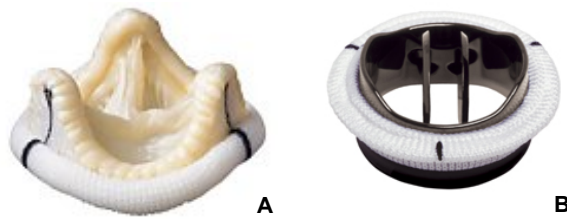


Abb. 5 A zeigt eine biologische Aortenklappenprothese (Xenograft) für den chirurgischen Aortenklappenersatz. In Abb. 5 B ist eine mechanische Doppelflügel-Prothese (Kunstklappe) dargestellt.

Abbildung 5: Chirurgische Aortenklappenprothesen

1.5.3 Interventionelle Behandlungsmöglichkeiten

Ballonaortoavalvuloplastie (BAV)

Die erste Valvuloplastie der Aortenklappe im Menschen wurde 1985 von Cribier et al. durchgeführt (53). Bei der BAV wird die verkalkte stenosierte Aortenklappe mittels Dilatation eines kathetergeführten Ballons gesprengt und somit eine signifikante Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche und eine signifikante Reduktion des transvalvulären Druckgradienten erzielt. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird dadurch eine sofortige hämodynamische und symptomatische Verbesserung erreicht. Die Sprengung der Aortenklappe wird mittels perkutanen retrograden Zugang über die Arteria femoralis durchgeführt. Mit Einführung der BAV war es möglich, die mit Komplikationen behaftete Thorakotomie des chirurgischen AKEs zu umgehen. Eine Weiterentwicklung von Schleusen, Ballons und die Einführung der schnellen rechtsventrikulären Überstimulation mit 160-220 Schlägen/min, bei der ein Verrutschen des Ballons bei der Insufflation durch effektive Reduktion des Schlagvolumens verhindert wurde, sowie die Möglichkeit einer reinen Lokalanästhesie während des Verfahrens verbesserten die Ergebnisse und senkten die Komplikationsrate des Verfahrens. Dennoch ereignen sich häufig Komplikationen nach BAV, wie Blutungen nach Verletzung der Zugangsgefäße, Linksschenkelblöcke, Schlaganfälle und hochgradige Aorteninsuffizienzen (54, 55). Der entscheidende Nachteil des Verfahrens besteht in einer hohen Restenoserate (56). Häufig sind wiederholte Valvuloplastien im Abstand von wenigen Monaten von Nöten. Eine Reduktion der Mortalität kann im Allgemeinen allerdings nicht erzielt werden. Eine lebensverlängernde Therapie stellt die Valvuloplastie somit nicht dar. Die BAV wird heute im Sinne eines symptomatischen Ansatzes verfolgt und bietet einen Beitrag zur Lebensqualitätsverbesserung (56). Vereinzelt wurde auch ein positiver Effekt auf das Langzeitüberleben festgestellt. Eine 2008 veröffentlichte Arbeit von Sack et al. beschreibt ein verbessertes Langzeitüberleben nach BAV mit einer kumulativen 1-Jahres-Überlebensrate von 60 % (57). Trotzdem wird in den aktuellen Leitlinien die BAV nur als palliative Option bei inoperablen Patienten mit schwergradiger AS oder als Überbrückung einer hämodynamisch sehr ungünstigen Situation bis zum definitiven chirurgischen AKE bei alten Hochrisikopatienten angesehen. Außerdem kann das Verfahren bei Patienten mit symptomatischer schwergradiger AS zum Einsatz kommen, bei denen eine dringliche nicht-kardiologische OP vordergründig ist (56, 58, 59).

Perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation – transcatheter aortic valve implantation (TAVI)

Die ersten Versuche einer kathetergestützten Klappenimplantation wurden seit 1965 in Form von Tierexperimenten mit temporär eingebrachten künstlichen Klappen gemacht. Schließlich gelang es Andersen et al. 1989 in einem Schwein zuerst in der Aorta descendens und dann auch später im selben Jahr subcoronar eine permanente künstliche Klappe kathetergeführt zu implantieren (60). Nach weiteren Jahren der Forschung und Weiterentwicklung von Kathetern, Stents und Prothesen erfolgte im Jahr 2000 durch Bonhoeffer et al. die erste kathetergeführte Klappenimplantation im Menschen in Form eines Pulmonalklappenersatzes (61). Die erste kathetergestützte Implantation einer ballonexpandierbaren Aortenklappe im Menschen wurde durch Cribier et al. im Jahr 2002 durchgeführt (7). Im Jahr 2004 wurde die erste selbstexpandierende CoreValveTM-Prothese durch Grube und Laborde in Aortenposition implantiert (62). In der Anfangszeit wurde die kathetergeführte Implantation künstlicher Aortenklappen über einen antegraden Zugang via V. femoralis durchgeführt. Hierfür war eine komplexe Herzkatheterisierung notwendig. Es wurde eine Führungsschleife über die Vena femoralis in den rechten Vorhof, nach transseptaler Punktion in den linken Vorhof und Passage der Mitralklappe in den linken Ventrikel, nach Passage der Aortenklappe in die Aorta ascendens und weiter in die Aorta descendens gelegt. Über die Arteria femoralis wurde der Katheter wieder eingefangen. Anschließend war eine Dilatation des Vorhofseptums nötig, um eine Passage der gefalteten Klappe zu gewährleisten. Die transseptale Punktion und Dilatation und die Passage der Mitralklappe waren stark risikobehaftet und führten häufig zu Komplikationen, wie einer Verletzung der Papillarmuskeln, der Sehnenfäden der Mitralklappe oder der Mitralklappensegel. Daher wurde die antegrade Implantation bald verlassen (42). Hanzel et al. erprobten als erster den retrograden Zugangsweg über die Arteria femoralis, welcher die Passage des Aortenbogens erforderlich macht (63). Die Sicherheit dieses Zugangsweges ist insbesondere vom Gefäßstatus des Patienten abhängig. Durch die Miniaturisierung und Flexibilisierung der zunächst starren und großlumigen Zugangssysteme, beispielsweise durch eine Reduktion des Corevalvekatheters von 24 auf 18 F (F = French = Charrière; entspricht einem Millimeter Außenumfang), konnten die initial häufig beobachteten periphervaskulären Komplikationen erheblich reduziert werden. Zusätzlich etablierten sich perkutane Verschlussverfahren, welche eine chirurgische Freilegung und Naht der Zugangsgefäße in der Regel überflüssig machten. Bedingt durch diese technischen Innovationen wurde heute eine kathetergestützte Klappenimplantation unter Analgosedierung und Lokalanästhesie möglich (42). Mittlerweile ist als Alternative zum transfemorale Zugang auch die Implantation über die Arteria subclavia klinisch erprobt. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Gilard et al. waren der subklaviale und der transfemorale Zugang hinsichtlich des Überlebens gleichwertig (64). Das Verfahren der TAVI etablierte sich innerhalb weniger Jahre nach Einführung zu einem wichtigen Bestandteil der Behandlungsstrategie von symptomatischen Hochrisikopatienten mit schwergradiger AS (65). Einen weiteren Zugangsweg stellt die transapikale Implantation dar. Die Spitze des linken Ventrikels wird bei diesem Verfahren durch Minithorakotomie dargestellt, punktiert und anschließend die Prothese anterograd eingebracht (66). Dieses Verfahren findet vor allem Anwen-

dung bei schlechter Gefäßsituation, d.h. wenn peripherarterielle Verschlusskrankheit, geringe Gefäßdiameter, starke Verkalkungen oder aber auch thrombotische Auflagerungen in der Aorta vorliegen. Für den transapikalen Zugangsweg ist allerdings eine maschinelle Beatmung zwingend erforderlich (42). Letztlich wird durch das Interventionsteam der für den jeweiligen Patienten geeignete Zugangsweg bestimmt. Die bisherigen Erfahrungen zeigen jedoch, dass das apikale Verfahren mit einer leicht erhöhten 30-Tage-Mortalitätsrate einhergeht, wobei berücksichtigt werden muss, dass keine randomisierten Studien durchgeführt wurden und die Patienten mit apikalem Verfahren in der Regel über eine andere Konstellation an Begleiterkrankungen verfügen (8, 64, 67, 68).

Nach klinischer Erprobung sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt zwei Prothesentypen zugelassen, nämlich die ballonexpandierbare Edwards-SAPIEN™ THV -Prothese und die selbstexpandierende CoreValve™-Prothese. Es handelt sich bei beiden um biologische Prothesen, die in einem Metallgerüst, dem Stent, verankert sind. Sie befinden sich zusammengefoldet an der Spitze eines Katheters. Die Faltung ist notwendig, um den Durchmesser auf 6 - 8 mm zu reduzieren. Sowohl vor der Implantation einer ballonexpandierbaren als auch einer selbstexpandierenden Prothese ist eine Valvuloplastie der stenosierten, nativen Klappe erforderlich. Durch die Ballonvalvuloplastie kommt es zu einem Aufbrechen der kalzifizierten und verbackenen Klappensegel. Bei der anschließenden Implantation verbleibt die native Klappe in situ und wird durch das Gerüst der Katheterklappe an die Aortenwand gepresst. Die Edwards-SAPIEN™ THV – Prothese besteht aus einer trikuspiden Rinderperikardklappe, die in ein Edelstahlstentgerüst integriert ist. Um paravalvuläre Leckagen zu minimieren, wurde ein Polyethylenterephthalat-(PET-)Manschette um die biologische Prothese gelegt. Sie steht in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm sowohl für den transfemorale und transapikale Zugangsweg zur Verfügung. Die Einführungssysteme werden mit 18 F, 22 F und 24 F für den transfemorale Zugang angeboten. Außerdem kann die Edwards-SAPIEN™ THV – Prothese über ein 28-F-Einführungssystem transapikal appliziert werden (42). Die selbstexpandierende CoreValve™-Prothese besteht aus einem Nitinolstentgerüst, in dem eine dreisegelige Schweineperikardklappe verankert ist. Nitinol ist eine Formgedächtnislegierung aus Nickel und Titan. Die Prothese nimmt nach Freisetzung aus dem Katheter bei Körpertemperatur die gewünschte Form an. Das untere Drittel des Stents dient der Verankerung im nativen Aortenklappenanulus. Im mittlere Drittel sitzt die Bioprothese. Hier sind Aussparungen für die Koronarostien angelegt. Das obere Drittel dient der Fixierung in der Aorta ascendens und der Ausrichtung der Prothese. Die Klappe ist als 26 mm-Modell für Anulusgrößen von 20 bis 23 mm und als 26 mm-Modell für Anulusgrößen von 24 bis 27 mm erhältlich. Des weiteren steht neuerdings ein 31 mm-Modell für Anulusgrößen von 26 bis 29 mm zur Verfügung. Die aktuell verwendete dritte Generation der CoreValve™-Prothese ist über einen 18-F-Einführungssystem implantierbar. Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde ausschließlich das 26 mm-Modell und das 29 mm-Modell der dritten Generation der CoreValve™-Prothese verwendet (*Abbildung 6*). Außer den zwei beschriebenen Prothesentypen wurden weitere kathetergestützte Klappensysteme entwickelt, die sich allerdings noch in der klinischen Evaluation befinden.

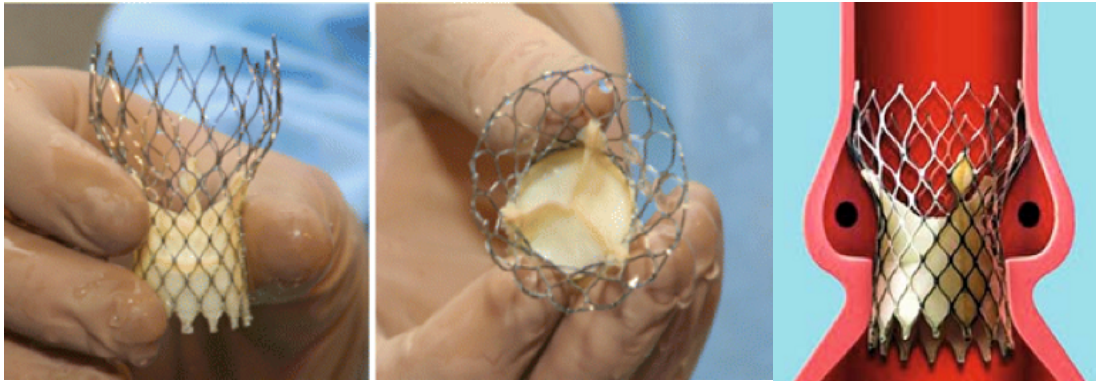


Abbildung 6: Die selbstexpandierende CoreValve™-Prothese

Links und Mitte: CoreValve-Prothese vor „Crimping“ in den Freisetzungskatheter – Übernommen von (69) Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):69-76. Epub 2007/07/03.

Rechts: Schematische Darstellung: CoreValve-Prothese nach Freisetzung in Aortenklappenposition. Übernommen von (70) Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Schreiber C, Hutter A, Krane M, et al. Valve implantation on the beating heart: catheter-assisted surgery for aortic stenosis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(14):235-41. Epub 2009/06/24.

In einem Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention der deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2009 (31) wird angeraten, dass die Indikationsstellung möglichst sowohl von Herzchirurgen als auch von kardiologischen Internisten gestellt werden sollte. Weil der konventionell chirurgische AKE sehr gute Ergebnisse geliefert habe, solle die TAVI nur bei Patienten angewendet werden, die über ein sehr hohes operatives Risiko verfügen. Hierzu zählen Patienten mit schweren Malformationen des Thorax oder einer Porzellanaorta, voroperierte Patienten mit stark ausgeprägter Komorbidität oder Patienten mit starken Verwachsungen im Thorax aufgrund einer Bestrahlung, ältere Patienten, bei denen ein hohes Operationsrisiko anhand des STS-Scores ($> 10\%$; $\leq 20\%$) oder des EuroSCORE ($> 20\%$; $\leq 40\%$) geschätzt werden kann sowie bei alten oder sehr alten Patienten mit einer degenerierten Bioprothese. Für diese Patienten gelte ein Empfehlungsgrad IIa (Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme) und eine Evidenzgrad C (Konsensus-Meinung von Experten). Weitere Indikationen und deren Empfehlungs- und Evidenzgrade sind in *Tabelle 2* dargestellt.

Absolute Voraussetzungen für die TAVI sind, so die deutsche Gesellschaft für Kardiologie, der Nachweis einer symptomatischen degenerativen Aortenklappenstenose, die Evaluation der oben genannten Risiko-Scores, die Prüfung der Möglichkeiten eines kathetergeführten Aortenklappenersatzes anhand von Klappenringgröße mittels TEE oder Computertomographie ($\geq 18\text{ mm}$, $\leq 27\text{ mm}$), die Erfassung weiterer technischer Details wie Anatomie der Aortenwurzel, Abstand der Koronararterien von der Klappe, der Winkel zwischen Ausflusssbahn und Aorta, Anatomie des Aortenbogens und der Aorta descendens, der Durchmesser der peripheren Arterien oder des Ventrikelseptums (31).

Tabelle 2: Indikationen für TAVI

Indikation für TAVI bei signifikanten Aortenstenosen		
	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Patienten mit sehr hohem OP-Risiko aufgrund von Porzellanaorta Schwere Thoraxdeformität Zustand nach Radiatio mit schwerer Verwachsung	IIa	C
Patienten >75 Jahre mit STS-Score >10 <20 oder logistischem EuroSCORE >20 <40	IIa	C
Patienten >75 Jahre mit STS-Score >20 oder EuroSCORE >40	IIb	C
Bikuspide Aortenklappe	IIb	C
Patienten mit Lebenserwartung < 1 Jahr aufgrund von Multimorbidität	III	C
Patienten mit Aorteninsuffizienz > Grad II ohne Verkalkung	III	C
Patienten mit Aortenklappenanulusdurchmesser <18 mm, >27 mm	III	C

Modifiziert nach Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, et al. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. Kardiologie. 2009;3:199–206.

OP = Operation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; EuroSCORE = European system for cardiac operative risk evaluation

Empfehlungsgrade	IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
	IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
	III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist
Evidenzgrad	C	Konsensus-Meinung von Experten

Darüber hinaus sollten die entsprechenden Räumlichkeiten für die TAVI vorhanden sein. Es wird empfohlen, den Eingriff ausschließlich in Hybrid-OP-Sälen oder Hybrid-Herzkatheterlaboren durchzuführen, in denen sowohl eine technische und instrumentelle Ausstattung für eine offene Herz-OP als auch für Kathetereingriffe zur Verfügung steht (71). Die TAVI-Behandlung sollte von einem Herzklappen-team u.a. bestehend aus einem erfahrenen Kardiologen mit nachgewiesenem Proctorship und Zertifizierung für die Klappenimplantation, einem Herzchirurgen, einem Gefäßchirurgen, einem erfahrenen Anästhesisten und einem TEE-erfahrenen Kardiologen erfolgen. Für den Gefäßchirurgen ist es ausreichend, wenn er sich in Rufbereitschaft befindet und sofort bei Bedarf hinzukommen kann (72). Es bestehen Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Anwesenheit des Herzchirurgen und der Kooperationsmöglichkeiten. Der deutsche Konvent der kardiologischen und herzchirurgischen Ordinarien vertritt die Position, dass die Intervention gemeinsam von interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen vorgenommen werden sollte und dass es sich außerdem um eine „institutionalisierte“, d.h. „In-Haus-Herzchirurgie“ handeln sollte (71). Die Arbeitsgemeinschaft leitender kardiologischer Krankenhausärzte hingegen setzt sich dafür ein, dass der Herzchirurg anwesend oder sofort erreichbar sein muss und dass eine gute Kooperation u.a. zwischen Herzchirurgie und interventioneller Kardiologie vorherrschen muss und nicht die institutionelle Verbindung entscheidend ist (72). Die Vertreter der zuletzt genannte Position argumentieren mit guten Ergebnissen der TAVI in Herzkatheterlaboren, den guten Ergebnissen der PARTNER-Studie sowie einer geringen Konversionsrate zum chirurgischen AKE. Seit der Herausgabe der oben beschriebenen Empfehlung von 2009 sind zahlreiche Studien mit sehr guten Ergebnissen der TAVI veröffentlicht worden. Ein detaillierter Überblick über bisher publizierte Kurz- und Langzeitergebnisse sowie über Komplikationsraten nach TAVI wird in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der Diskussion eigener Ergebnisse im Kapitel 5.2 *Einordnung der eigenen Daten in den Kontext vergleichbarer Studien* gegeben.

2 Ziel der Arbeit

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine gezieltere Patientenselektion zur Senkung der Komplikationsrate sowie der Morbidität und Mortalität bezogen auf Kurz- und Langzeitergebnisse nach TAVI. Die TAVI, als noch relativ junges Verfahren, geht mit einer unzureichenden Datenlage u.a. bezüglich Prädiktoren für 30-Tage-Outcome und Langzeit-Follow-Up einher, was die Patientenauswahl erschwert. Zuerst erfolgt die Einordnung der Kurz- und Langzeit-Ergebnisse nach TAVI des hier untersuchten Patientenkollektivs in den Kontext bereits veröffentlichter Literatur. Anschließend soll mittels einer detaillierten Prädiktorenanalyse, sowie einer Zusammenstellung kürzlich veröffentlichter Prädiktorenanalysen, ein erstes Fazit bezüglich einer günstigeren Patientenauswahl getroffen werden. Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Weicht das hier untersuchte Patientenkollektiv bezüglich klinischer und echokardiographischer Basisdaten und intraprozeduraler Daten von den in bisher veröffentlichten Studien beschriebenen Kollektiven ab?
2. Können mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv die bisher sehr guten Ergebnisse bezüglich des 30-Tage-Outcomes und des Langzeit-Follow-Ups bestätigt werden?
3. Wie gestaltet sich die Entwicklung von Symptomatik und echokardiographischen Daten über die Zeit?
4. Ist eine Lernkurve des Interventionsteams über die Zeit zu verzeichnen?
5. Können die eingetroffenen Ereignisse des 30-Tage-Outcomes und des Langzeit-Follow-Ups, einschließlich aufgetretener Komplikationen, mit den klinischen und echokardiographischen Basisdaten und intraprozeduralen Daten erklärt werden?
6. Lassen sich mittels univariater und multivariater Analyse Prädiktoren für Frühereignisse (30-Tage-Outcome) kumulative Gesamtereignisse (Gesamtmortalität und kombinierter Endpunkt) und für Spätmortalität (Mortalität nach den ersten 30 Tagen post TAVI) finden?
7. Welche Prädiktoren wurden in der Vergleichsliteratur ermittelt?
8. Gibt es Übereinstimmungen bezüglich der in den verschiedenen Studien ermittelten Prädiktoren und auch mit den hier ermittelten Prädiktoren?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Rostock wurde im Zeitraum von Mai 2007 bis Juli 2010 bei 101 konsekutiven Patienten eine transfemorale kathetergestützte Aortenklappenimplantation mit der selbstexpandierbaren Medtronic CoreValve–Prothese durchgeführt. Dabei handelte es sich um Hochrisikopatienten mit symptomatischer schwergradiger AS, die aufgrund eines hohen EuroSCORE ($> 20\%$) oder der klinischen Einschätzung durch das interdisziplinäre Heart-Team bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten, ein hohes perioperatives Risiko besaßen bzw. aufgrund einer Porzellanaorta, Z.n. Bestrahlung des Thorax oder Thoraxdeformitäten nicht für einen chirurgischen AKE geeignet waren. Bei der Auswahl der TAVI-Patienten wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

1. Nachweis einer schwergradigen, echokardiographisch gesicherten Aortenklappenstenose;
2. Klinische Schwere des Krankheitsbildes, insbesondere im Hinblick auf Dyspnoe (NYHA-Klassifikation);
3. Ermittlung des perioperativen Mortalitätsrisikos mit dem EuroSCORE und dem STS-Score;
4. Prüfung der technischen Durchführbarkeit eines kathetergeführten Aortenklappenersatzes an Hand individueller anatomischer Kriterien (*siehe 3.3 Präinterventionelle Diagnostik*);
5. Diskussion und Indikationsstellung durch das interdisziplinäre Heart-Team;
6. Einverständniserklärung des Patienten.

Die Auswahl der Patienten orientierte sich an den im Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (31) vorgeschlagenen Indikationsstellungen. Davon abweichende spezielle klinische Konstellationen wurden unter interdisziplinären Aspekten in der Heart-Team-Konferenz diskutiert. In diesen Fällen wurde eine TAVI nur dann angestrebt, wenn das Heart-Team aufgrund von eigenen Erfahrungen und aufgrund aktueller wissenschaftlicher Publikationen einen prognostischen Nutzen der TAVI für den Patienten als wahrscheinlich einstufte. Man orientierte sich bei der Auswahl der TAVI-Patienten am EuroSCORE und am STS-Score. Die genannten Risikoscores wurden anhand operativer Techniken entwickelt. Sie erfassen weder ausreichend die Komplexität der Komorbiditäten alter Hochrisikopatienten noch werden speziell für die TAVI relevante Risikofaktoren berücksichtigt. Das Wissen um die mangelhafte Aussagekraft des logEuroSCORE bezüglich der Prädiktion der Mortalität bei TAVI führte dazu, dass auch abweichend von den Empfehlungen des oben genannten Positionspapiers gehandelt wurde. So erhielten in Einzelfällen auch Patienten mit niedrigem logEuroSCORE ($\leq 20\%$) bzw. höherem logEuroSCORE ($\geq 40\%$) nach Beschluss der Heart-Team-Konferenz einen kathetergeführten Aortenklappenersatz. Außerdem wurden für die Auswahl der Patienten neben den Parametern der beiden Risikoscores weitere klinische Faktoren herangezogen, die möglicherweise den Ausgang der OP negativ beeinflussten oder mit einer geringen Lebenserwartung einhergingen; hierzu zählten u.a. Leberzirrhose und maligne Erkrankungen.

3.2 **Quantifizierung der Symptomatik und Risikostratifizierung**

3.2.1 **NYHA-Klassifikation**

Die NYHA-Klassifikation (NewYork Heart Association) dient der Graduierung der klinischen Symptomatik bei Patienten mit Herzinsuffizienz. In der von Hoppe et al. 2005 veröffentlichten Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wird folgende Einteilung aufgeführt, die auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung findet (73).

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz

Funktionelle Klassifizierung	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit

Übernommen aus Hoppe, U.C., et al., [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol, 2005. 94(8): p. 488-509.

3.2.2 **European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)**

Die Schätzung der perioperativen Mortalität bei herzchirurgischen Eingriffen und die Einteilung in Risikogruppen erfolgt in Europa weitgehend mit dem EuroSCORE. Der EuroSCORE wurde 1999 von der Arbeitsgruppe um Nashef et al. entwickelt (74). Die Möglichkeit der Kalkulation des perioperativen Risikos beruht auf der Tatsache, dass mit höherem Alter, mit zunehmender Anzahl an kardialen und nicht-kardialen Begleiterkrankungen sowie mit der Anzahl an vorausgegangenen OPs das Mortalitätsrisiko eines herzchirurgischen Eingriff steigt. Die Gesamtheit der in die Berechnung des EuroSCORE eingehenden Risikofaktoren, einschließlich deren Definition und Wichtigkeit ist in der *Tabelle 14* des Anhangs dargestellt.

Untersuchungen zeigten, dass die zuerst eingeführte, additive Variante des EuroSCORE bei der Kalkulation des perioperativen Risikos von Hochrisikopatienten der logistischen Variante des EuroSCORE (logEuroSCORE) unterlegen ist. Auf Basis dieser Erkenntnisse wird seitdem die Anwendung des logEuroSCORE empfohlen (75). Definitionsgemäß werden Patienten mit einem logEuroSCORE > 20 % als Hochrisikopatienten angesehen. Zur Kalkulation des perioperativen Risikos im hier vorgestellten Patientenkollektiv wurde der logEuroSCORE herangezogen. Dieser ist als Online-EuroSCORE-Rechner über die Internetseite www.euroscore.org frei zugänglich ist. Eine Beispielbe-

rechnung für einen exemplarischen älteren, multimorbiden Patienten ist in *Abbildung 23* des Anhangs dargestellt.

3.2.3 *The Society of Thoracic Surgeons score (STS-Score)*

Der STS-Score basiert auf The Society of Thoracic Surgeons database und wurde 1994 in den USA entwickelt, eingeführt und weiter validiert (76, 77). Der STS-Score umfasst über 40 klinische Parameter zur Ermittlung des perioperativen Mortalitätsrisikos nach einem herzchirurgischen Eingriff. Der STS-Score ist aufgrund seiner größeren Komplexität genauer bezüglich der Vorhersage der perioperativen Mortalität als der EuroSCORE (78). Patienten mit STS-Score > 10 % werden als Hochrisikopatienten angesehen (64). Für diese Arbeit wurde der STS-Score zur Ermittlung der Mortalität über den Online-Risk-Calculator der Internetseite <http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/> berechnet. Eine Beispielberechnung für einen exemplarischen älteren, multimorbiden Patienten ist in *Abbildung 24-26* des Anhangs dargestellt.

3.3 Präinterventionelle Diagnostik

Die exakte Planung eines kathetergestützten Aortenklappenersatzes macht eine ausführliche präinterventionelle Diagnostik erforderlich. Die Grundlagen für weiterführende bildgebende Verfahren bei Patienten mit gesicherter Aortenstenose sind eine ausführliche Anamnese, eine gründliche körperliche Untersuchung, die Bestimmung von Laborparametern (u.a. Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, TSH), die Ableitung eines 12-Kanal- EKGs, die TTE sowie eine doppler-sonographischen Abklärung der hirnversorgenden Gefäße. Die zur Planung und Durchführung einer TAVI essentiellen funktionellen und anatomischen Informationen werden durch bildgebende diagnostische Verfahren, wie die transösophageale Echokardiographie, die Herzkatheterdiagnostik und computertomographische Untersuchungen gewonnen. Die genannten Verfahren werden zur exakten Beurteilung des Aortenklappenapparates, der thorakalen Aorta und der peripheren Zugangsgefäße herangezogen.

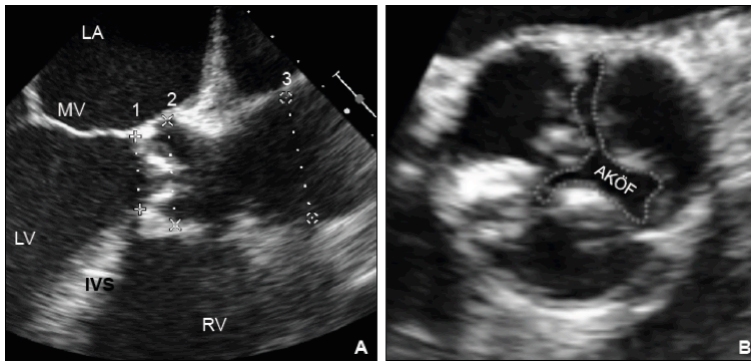


Abbildung 7: Transösophageale Echokardiographie

In der Abb. 7 A sind die anatomischen Verhältnisse des LVOT und der proximalen Aorta mittels TEE in der Systole dargestellt. Die Messlinien markieren den Anulus (1), den Bulbus (2) und die Aorta ascendens (3). (LA = linker Vorhof; MV = Mitralklappe; LV = linker Ventrikel; IVS = Interventrikularseptum; RV = rechter Ventrikel) In Abb. 7 B wird planimetrisch die Klappenöffnungsfläche (AKÖF) bestimmt.

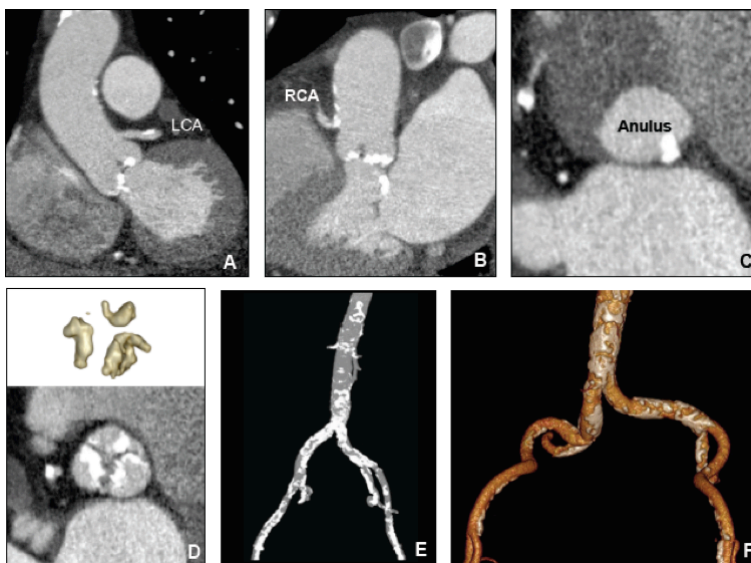


Abbildung 8: Cardio-CT und CT der Zugangsgefäße

Die Kardio-CT ermöglicht eine anatomisch exakte Beurteilung des Aortenklappenapparates. Aortenannulus, Aortenbulbus und Aorta ascendens werden vermessen. Außerdem wird der Abstand der Koronarien zur Aortenklappen-ebene (LCA = linke Koronararterie; RCA = rechte Koronararterie) bestimmt (Abb. 8 A -B). Zudem ist eine quantitative Bestimmung des Klappenkalks möglich. Abb. 8 D zeigt eine verkalkte Aortenklappe in 3-D Rekonstruktion (oben) sowie in multiplanarer Orientierung. In Abb. 8 E und F sind Beispiele für Becken-Beingefäße mit massiver Sklerosierung bzw. ausgeprägtem Kinking in maximum intensity projection (MIP) sowie 3-dimensional dargestellt.

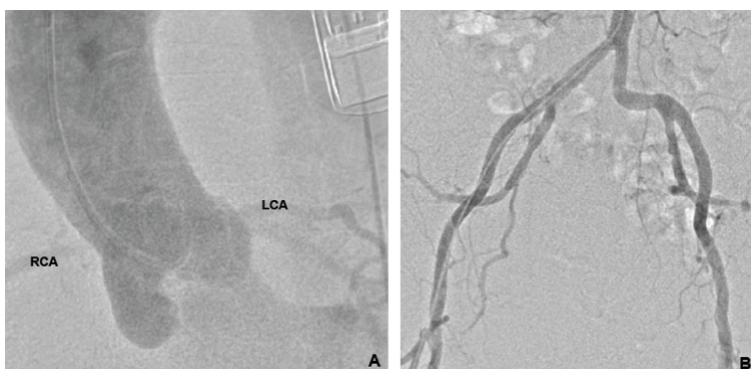


Abbildung 9: Invasive Aortographie und Angiographie der Zugangsgefäße

Die invasive Angiographie ermöglicht neben der selektiven Darstellung der Koronarien (nicht gezeigt) eine detaillierte Abbildung der Aorta ascendens (Abb. 9 A) und der Becken-Beingefäße (Abb. 9 B). In einer Vielzahl der Fälle kann bereits auf der Basis der invasiv-angiographisch gewonnenen Daten ein kathetergestützter Aortenklappenersatz geplant werden. (RCA = rechte Koronararterie; LCA = linke Koronararterie)

3.4 Apparative Voraussetzung und Technik der transfemorale TAVI mit der CoreValve™-Prothese

Die transfemorale TAVI wird an der Universität Rostock in einem vollausgestatteten Hybrid-OP-Saal durchgeführt. Dieser verfügt neben der fluoroskopischen bildgebenden Kapazität eines Herzkatheterlabors auch über Instrumente und Vorrichtungen, die konventionelle herzchirurgische Eingriffe ermöglichen (*Abbildung 10*). Hiermit besteht die Möglichkeit, bei instabilen Patienten oder komplizierten Verläufen auf eine konventionelle chirurgische AKE-OP zu wechseln bzw. die Patienten mittels der bereitstehenden Herz-Lungen-Maschine zu stabilisieren. Außerdem steht eine TEE zur Verfügung.

Das Monitoring der Patienten erfolgt nichtinvasiv über Pulsoxymetrie und EKG-Überwachung, sowie mittels invasiver hämodynamischer Kontrolle nach Anlage eines radialarteriellen Katheters. Außerdem erhält jeder Patient einen großlumigen periphervenösen Zugang, einen zentralen dreilumigen Venenkatheter sowie Defibrillator-Patch-Elektroden. Die Wahl der Narkoseform, deren Einleitung und Aufrechterhaltung, sowie die perioperative Überwachung des Patienten liegt im Verantwortungsberreich der Kardioanästhesie. In Vorbereitung auf die TAVI wird eine duale Thrombozytenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel (Iscover) etabliert. Alle Patienten erhalten zu Beginn des Eingriffs 5.000 internationale Einheiten Heparin. Eine perioperative, antibiotische Absicherung wird durch Applikation von Cephazolin gewährleistet.

Aufbau und Beschaffenheit der CoreValve™-Prothese wurde bereits in der Einleitung ausführlich beschrieben. Die CoreValve-Prothese wird im entfalteten Zustand ausgeliefert und muss vor der eigentlichen Prozedur durch ein speziell angefertigtes Kompressionssystem in den relativ engen Freisetzungskatheter (*Abbildung 11*) vorsichtig eingebracht werden. Diese Vorbereitung (Crimping der Prothese) wird von einem Mitarbeiter des Interventionsteams unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Die Prothese befindet sich danach gefaltet in einer Kapsel an der Spitze des Freisetzungskatheters. Während der Prozedur befindet sich der Patient wie bei einer Herzkatheteruntersuchung in Rückenlage auf dem Kathetertisch. Nach Einleitung der Narkose und nach steriler Abdeckung des Patienten wird die Punktion der ipsilateralen Arteria femoralis (A. femoralis) vorgenommen. Ein perkutanes Verschlusssystem (Prostar) wird eingebracht und die Naht des Zugangsgefäßes vorgelegt. Anschließend wird in das Zugangsgefäß die 18-F-Schleuse (Cook) eingeführt. Über die kontralaterale Vena femoralis (V. femoralis) wird mittels eines Ballonkatheters ein temporärer Schrittmacher eingeschwenkt. Dieser wird im Apex des rechten Ventrikels positioniert. Die kontralaterale A. femoralis wird punktiert und ein diagnostischer Pigtailkatheter für Aortographien eingebracht. Mit Hilfe eines AL1-Katheters und eines hydrophil beschichteten Drahts (Terumo-Draht) erfolgt nun die Klappenpassage in den linken Ventrikel. Über diesen Draht wird via 18-F-Schleuse ein Pigtailkatheter in den linken Ventrikel eingebracht, über den wiederum ein speziell gebogener steifer Führungsdraht (Amplatz stiff wire) eingewechselt wird. Über diesen Führungsdraht wird anschließend ein Valvuloplastiekatheter auf Höhe der verkalkten Aortenklappe positioniert und die native Klappe unter schneller Ventrikelstimulation (rapid pacing) gesprengt. Nach Rückführung und Entfernung des Valvuloplastieballonkatheters aus dem Körper erfolgt nun über den genannten steifen Führungsdraht der Vorschub des Implantationskatheters, an dessen Spitze sich die gefaltete CoreValve-Prothese befindet. Die Spitze des

Katheters wird vorsichtig über die Klappe in den Bereich des Aortenklappenannulus (LVOT) vorge-schoben. Nun wird der diagnostische Pigtail im akoronaren Sinus valsalva platziert und die korrekte Position des Implantationskatheters angiographisch überprüft. Durch Betätigung einer Drehschraube am distalen Ende des Katheters wird die äußere Kapsel des Kathetersystems zurückgezogen. Die selbstexpandierbare CoreValve-Prothese wird schließlich unter rapid pacing zunächst mit ihrem Fuß im Aortenannulus verankert und in der Folge durch weiteren Rückzug des äußeren Hüllkatheters soweit geöffnet, dass die innenliegende Perikardklappe entfaltet wird und augenblicklich ihre Funktion auf-nimmt. Nach Beendigung der schnellen Ventrikelstimulation wird die optimale Verankerung der Klappe im Anulus angiographisch über den diagnostischen Pigtail-katheter verifiziert und die CoreValve schließlich durch weiteren Rückzug des äußeren Hüllkatheters vollständig freigesetzt (*Abbildung 12*). In diesem letzten Schritt werden die im distalen Teil der CoreValve befindlichen Ösen endgültig vom Katheter gelöst. Anschließend wird der steife Führungsdraht pigtailgeschützt zurückgeführt sowie unter Rückzug des Pigtails der transvalvuläre Gradient über der neuimplantierten Klappe bestimmt. In der finalen Aortographie wird die Position der Prothese bestätigt, der Grad einer möglichen paraval-vulären Regurgitation bestimmt, die Perfusion der Koronarien überprüft sowie die Unversehrtheit der Aorta ascendens verifiziert. Nach Entfernung der Katheter und der 18-F-Schleuse wird das Zugangs-gefäß mit dem initial vorgelegten Prostar perkutan verschlossen sowie abschließend angiographisch dargestellt. Die kontralaterale A. femoralis wird in der Regel mittels ANGIO-SEAL verschlossen. Nach Anlage eines Druckverbandes und Ausleitung der Narkose werden die Patienten im Normalfall ex-tubiert auf die ICU zur postoperativen Beobachtung verlegt.

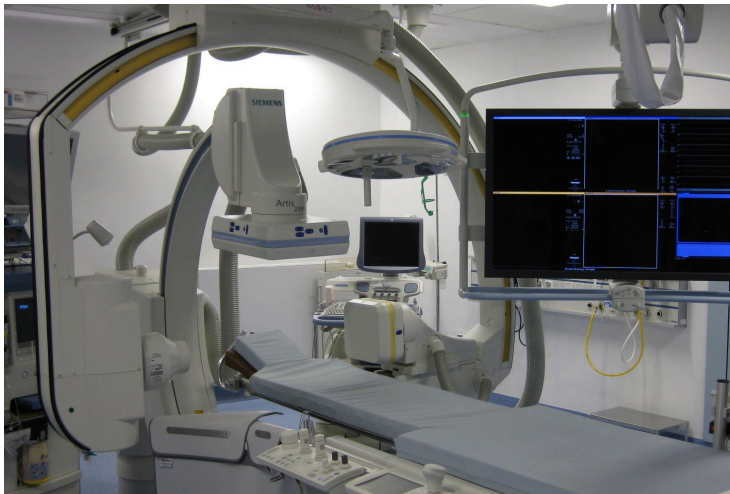


Abbildung 10: Bild Hybrid-OP-Saal

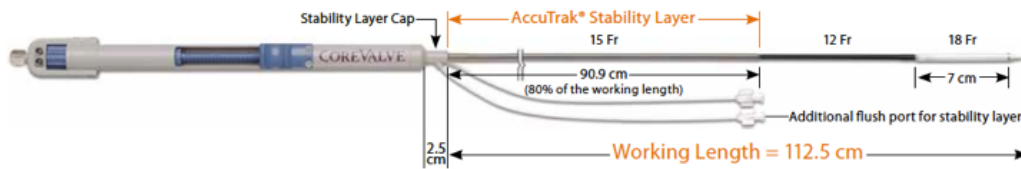


Abbildung 11: 18-French-Freisetzungskatheter

Übernommen von Medtronic CoreValve – Access Brochure-Download: <http://www.medtronic.com/corevalve/ous/procedure.html>

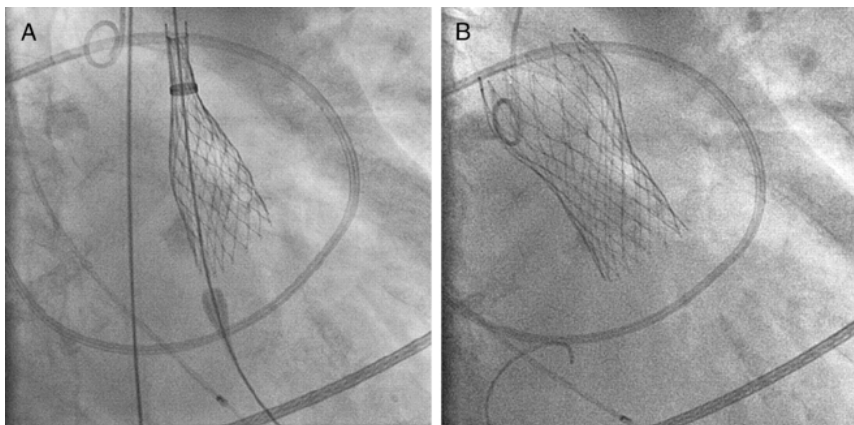


Abbildung 12: Implantation der CoreValve-Prothese unter Durchleuchtung

A: Freisetzung der Prothese aus dem Freisetzungskatheter

B: Vollständig entfaltete Prothese nach Rückzug des Freisetzungskatheters

3.5 Postprozedurales Management und Verlaufskontrollen

Die Patienten werden unmittelbar postprozedural auf die kardiologische Wachstation oder die Intensivstation des Hauses verlegt. Hier erfolgt ein in der Regel ein bis zwei Tage andauerndes hämodynamisches Monitoring, insbesondere bezüglich der Herzfrequenz und -rhythmus sowie einer wiederholten Kontrolle der Routinelaborparameter unter besonderer Berücksichtigung der Gerinnung und Nierenfunktion. Die temporären Schrittmacherkabel werden in der Regel nach zwei Tagen entfernt. Bei höhergradigen AV-Blockierungen bzw. relevanten neuen Schenkelblockbildern wird ein permanenter Schrittmacher implantiert. Bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz wird auf eine angemessene Flüssigkeitssubstitution geachtet. Die Verlegung auf eine Normalstation erfolgt nach Sicherstellung einer absoluten hämodynamischen und respiratorischen Stabilität. Jeder Patient wird unter besonderer Berücksichtigung der Aortenklappenfunktion echokardiographisch nachuntersucht. Stabile Patienten mit rascher Rekonvaleszenz werden direkt in die Häuslichkeit entlassen, während bei Patienten mit verzögerter Mobilisation eine kardiologische Rehabilitationsmaßnahme angeschlossen wird. Echokardiographische Kontrolluntersuchungen werden im Intervall von drei, sechs und 12 Monaten empfohlen. Nach perkutanem Klappenersatz mit der CoreValve-Prothese wird in der Regel eine

sechsmönatige duale Thrombozytenhemmung mit anschließender antithrombozytärer Monotherapie angeraten.

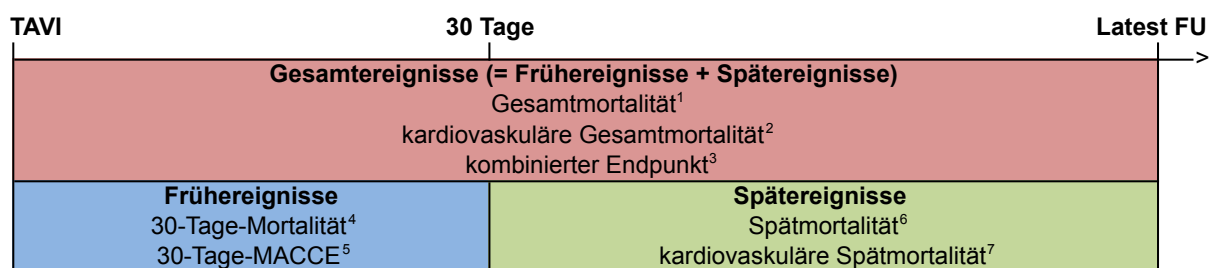
3.6 Datenerfassung, Definitionen und statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte durch Auswertung von Patientenakten, Befragung von Hausärzten und weiterbehandelnden Fachärzten. Da einige Patienten aufgrund von zu großer räumlicher Entfernung oder gesundheitlichen Aspekten nicht an den angestrebten Nachsorgeuntersuchungen teilnehmen konnten, wurden diese Patienten telefonisch kontaktiert und zu ihrem subjektiven Befinden befragt und weitere klinische Informationen von ihren behandelnden Hausärzten eingeholt. Die Patientendaten wurden anonymisiert mit Hilfe einer Datenbank in Excel 14.0.2 gespeichert. Die statistische Berechnung wurde mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics 20 durchgeführt.

Für deskriptive und weiterführende statistische Analysen wurden Endpunkte definiert. Eine technisch erfolgreiche Prozedur wurde definiert als stabile intraanuläre Prothesenlage mit adäquater Prothesenfunktion (mittlerer Gradient ≤ 20 mmHg; Aortenklappeninsuffizienzen $\leq \text{II}^\circ$). Unter die Definition der 30-Tage-MACCE-Rate (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event) fielen folgende Punkte, die sich innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell ereigneten: Tod jedweder Ursache, Schlaganfall (TIA und Apoplex), Myokardinfarkt, Anulusperforation, Aortendissektion, Aortenwandhämatom, Ventrikelperforation und schwerwiegende Rhythmusstörungen (Bradykardien mit bereits erheblichen klinischen Einfluss trotz unverzüglicher Schrittmacherimplantation, ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern). Der prozedurale Erfolg wurde definiert als technisch erfolgreiche Prozedur in Abwesenheit von MACCE innerhalb der ersten 30 Tage post-TAVI. Weitere klinische Endpunkte sind in *Abbildung 13* dargestellt und beschrieben.

Zur Analyse und Darstellung der klinischen Basisdaten, der intraprozeduralen Daten, der Daten des 30-Tage-Follow-Ups sowie der Daten des Langzeit-FU wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt. Alle quantitativen Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum – Maximum) und alle qualitativen Variablen als Anzahl und Prozentzahl angegeben. Die Analyse einer Lernkurve erfolgte bei qualitativen Merkmalen mittels des Exakten Tests nach Fisher (Sonderform Chi-Quadrat-Test) und bei quantitativen nicht normalverteilten unabhängigen Merkmalen mit dem U-Test nach Mann-Whitney. Die Analyse des kumulativen Überlebens wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Funktion durchgeführt und dargestellt. Die Entwicklung der echokardiographisch erfassten Parameter wurde bei den quantitativen nicht normalverteilten abhängigen Merkmalen mit dem Wilcoxon-Test berechnet und dargestellt. Außerdem wurde in Form eines explorativen Ansatzes nach Prädiktoren für die definierten Endpunkte gesucht. Nach univariaten Analysen wurden multivariate Analysen durchgeführt. Zunächst wurden bei quantitativen Variablen anhand des Medians oder anhand statistisch auffälliger Grenzwerte zwei möglichst gleichgroße Gruppen erzeugt und somit qualitative Variablen generiert. Die untersuchten Variablen sind in der *Tabelle 15* im Anhang einzusehen. Bei Untersuchung des 30-Tage-Outcomes (Frühereignisse) bezüglich prognostischer Faktoren wurde eine univariate Analyse bei qualitativen Merkmalen mittels des Exakten Tests nach Fisher durchgeführt. Die signifikanten und tendenziell signifikanten Variablen wurden in einer schrittweisen, logistischen Regressionsanalyse

weiteruntersucht. Modelle mit signifikanten Ergebnissen im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten wurden in dieser Arbeit berücksichtigt. Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte in Form von Odds-Ratio, 95%igem Konfidenzintervall und p-Wert. Die Analyse von prognostischen Faktoren auf die kumulativen Spät- und Gesamtereignisse erfolgte mittels univariater Cox-Regressionsanalyse (Cox proportional hazards regression models) und nachfolgender multivariater Cox-Regressionsanalyse, wobei im letzten Schritt signifikant und tendenziell signifikante Variablen der univariaten Cox-Analyse berücksichtigt wurden. In der Cox-Regressionsanalyse wurde eine Proportionalität der Hazardraten angenommen. Auch hier wurden nur Modelle mit signifikanten Ergebnissen im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten im Ergebnisteil dieser Arbeit dargestellt, welcher zeigt, dass eine Beschreibung der Daten mit dem jeweiligen Modell zulässig ist. Die Präsentation der Ergebnisse erfolgte in Form von Hazard-Ratio, 95%igem Konfidenzintervall und p-Wert. Zur Illustration wurden ausgewählte faktorvergleichende Kaplan-Meier-Kurven für die multivariat ermittelten Prädiktoren der kumulativen Gesamtereignisse im Ergebnisteil dargestellt. Bei der paarweisen faktorvergleichenden Kaplan-Meier-Analyse kam der Log-Rank-Test zum Einsatz. In dieser Arbeit wurden p-Werte < 0.05 als statistisch signifikant und p-Werte ≥ 0.05 und < 0.08 als tendenziell signifikant gewertet.



¹ Gesamtmortalität = alle Todesfälle jedweder Ursache post-TAVI (Gesamtmortalität = Frühmortalität + Spätmortalität)

² kardiovaskuläre Gesamtmortalität = alle Todesfälle mit definitiv kardiovaskulärer Ursache post-TAVI

³ kombinierter Endpunkt = alle Todesfälle der ersten 30 Tage, alle kardiovaskulären Todesfälle und alle stationären Aufnahmen aufgrund von erneuter kardiopulmonaler Dekompensation

⁴ 30-Tage-Mortalität = alle Todesfälle jedweder Ursache der ersten 30-Tage-post-TAVI

⁵ 30-Tage-MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events innerhalb der ersten 30 Tage post-TAVI

⁶ Spätmortalität = Todesfälle jedweder Ursache der Überlebenden der ersten 30 Tage

⁷ kardiovaskuläre Spätmortalität = alle Todesfälle mit definitiv kardiovaskulärer Ursache der Überlebenden der ersten 30-Tage

Abbildung 13: Definition klinischer Endpunkte

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Aufarbeitung der Ergebnisse

4.1.1 **Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik**

Demographie

Im Zeitraum von Mai 2007 bis Juli 2010 wurde bei 101 konsekutiven Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose eine elektive, kathetergestützte Aortenklappenimplantation mit der selbstexpandierbaren Medtronic CoreValve–Prothese über einen femoralen Zugang durchgeführt. Das mittlere Alter unserer Patienten lag bei 81.2 ± 6.0 Jahren mit einem Anteil weiblicher Patienten von 55.4 %. Der mittlere Body Mass Index betrug 27.2 ± 4.9 kg/m². Nach perkutanem Klappenersatz wurden die Patienten durchschnittlich 7.7 ± 5.5 Monate bis einschließlich September 2010 nachbeobachtet. (*Tabelle 4: Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik*)

Echokardiographische Basisdaten

Die mittlere Aortenklappenöffnungsfläche lag bei 0.8 ± 0.2 cm² bzw. bei 0.4 ± 0.1 cm²/m² Körperoberfläche. Der mittlere transvalvuläre Gradient belief sich im Durchschnitt auf 53.4 ± 16.3 mmHg. Der maximale transvalvuläre Gradient betrug durchschnittlich 83.6 ± 26.2 mmHg. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei 45.1 ± 13.5 %; bei 18 % der Patienten wurde eine Ejektionsfraktion ≤ 30 % ermittelt. Eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz \geq II° wurde bei 33.7 % unserer Patienten beobachtet. Die Bestimmung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAPS) zeigte einen Mittelwert von 46.8 ± 15.6 mmHg; bei ca. einem Fünftel der Patienten lag eine schwergradige pulmonalarterielle Hypertonie (PAPS > 60 mmHg) vor. (*Tabelle 4: Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik*)

Begleiterkrankungen und klinische Symptomatik

Unser Patientenkollektiv wies eine hohe Prävalenz prognoserelevanter Komorbiditäten sowie ein hohe Zahl an vorangegangenen kardiovaskulären Eingriffen auf. Insgesamt fand sich bei 90.1 % der Patienten ein arterieller Hypertonus und bei 38.6 % der Patienten ein Diabetes mellitus. Eine koronare Herzkrankheit mit Koronarstenosen ≥ 50 % wurde bei 66.3 % der Patienten diagnostiziert. In diesem Zusammenhang lag eine positive Myokardinfarktanamnese bei 24.8 % der Patienten vor. Im Vorfeld war bei 43.6 % ein PCI und bei 20.8 % der Patienten eine operative Myokardrevaskularisierung erfolgt. 3.0 % der Patienten hatten einen Mitralklappenersatz und 1.0 % einen biologischen Aortenklappenersatz erhalten. Eine Porzellanaorta wurde bei zwei Patienten diagnostiziert, bei weiteren drei Patienten war ein abdominelles Aortenaneurysma operiert worden. Permanentes Vorhofflimmern ließ sich bei 26.7 % der Patienten nachweisen. 21.8 % der Patienten waren vor dem perkutanen Aortenklappenersatz bereits mit einem Herzschrittmacher versorgt worden. Eine zerebrovaskuläre Insuffizienz lag bei 28.7 % der Patienten vor, wobei Patienten mit Z.n. apoplektiformen Insulten, relevanter Carotisstenose (≥ 70 %) oder Carotis-TEA bzw. –stent in der Anamnese berücksichtigt wurden. Eine relevante periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Stenose ≥ 70 % bzw. Claudicatio intermittens wurde

10.9 % der Patienten beobachtet. Die Mehrzahl der behandelten Patienten (58.4 %) wies eine chronische Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,7m}^2$ (MDRD-GFR-Equation) auf. In diesem Zusammenhang wurden bei 10.9 % der Patienten präinterventionell Serum-Creatinin-Werte von mehr als $200 \text{ } \mu\text{mol/l}$ beobachtet. Zusätzlich bestand bei 10.1 % der Patienten eine COPD im Stadium $\geq \text{III}$ nach GOLD-Klassifikation.

Zum Zeitpunkt der klinischen Evaluation befanden sich 95.0 % der Patienten im NYHA - Klasse $\geq \text{III}$. Anamnestisch waren vor Klappenersatz bei 41.6 % der Patienten zum Teil rezidivierende kardiale Dekompensationen aufgefallen. Als weitere Symptome der Grunderkrankung wurden bei 37.6 % der Patienten Angina pectoris und bei 16.8 % Synkopen beschrieben. (*Tabelle 4: Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik*)

Risikostratifizierung

In Folge des ausgeprägten Risikoprofils der Patienten lag der mittlere logEuroSCORE bei $26.4 \pm 17.0 \%$, wobei für 58.4 % der Patienten ein logEuroSCORE $> 20 \%$ entsprechend einer Hochrisikokonstellation berechnet wurde. Bei Heranziehung des STS-Scores ergab sich eine geschätzte mittlere perioperative Mortalität von $7.5 \pm 5.0 \%$. In 20.8 % der Fälle wurde ein STS-Score $> 10 \%$ berechnet und somit diese Patienten als Hochrisikopatienten eingestuft. Unter nachträglicher Anwendung des seit 2011 zur Verfügung stehenden EuroSCORE II - Kalkulators wurde ein perioperatives Mortalitätsrisiko von $10.0 \pm 8.6 \%$ ermittelt. (*Tabelle 4: Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik*)

Tabelle 4: Klinische Basisdaten und Patientencharakteristik der 101 TAVI-Patienten

Demographie	
Alter, Jahre	81.2 ± 6.0 (55.0 - 94.0)
Geschlecht, Anzahl Frauen	56 (55.4 %)
Body Mass Index, kg/m ²	27.2 ± 4.9 (18.8 - 52.0)
Echokardiographische Daten	
Aortenklappenöffnungsfläche, cm ²	0.8 ± 0.2 (0.3 - 1.5)
Aortenklappenöffnungsfläche, cm ² /m ²	0.4 ± 0.1 (0.2 - 0.8)
Mittlerer transvalvulärer Gradient, mmHg	53.4 ± 16.3 (21.0 - 90.0)
Maximaler transvalvulärer Gradient, mmHg	83.6 ± 26.2 (31.0 - 156.0)
Aortenklappenanulus im TEE, mm	22.7 ± 3.4 (16.0 - 30.0)
LV-Ejektionsfraktion	45.1 ± 13.5 (16.0 - 78.0)
LV-Ejektionsfraktion ≤ 30 %	18 (18.0 %)
Mitralklappeninsuffizienz ≥ II°	33 (33.7 %)
Aortenklappeninsuffizienz > II°	1 (1.1 %)
Pulmonalarterielle Hypertonie (PAPS)	46.8 ± 15.6 (19.0 - 98.0)
Pulmonalarterielle Hypertonie (PAPS > 60 mmHg)	17 (21.5 %)
Relevante Komorbiditäten (%)	
Diabetes mellitus	39 (38.6 %)
Arterielle Hypertonie	91 (90.1 %)
Koronare Herzkrankheit ¹	67 (66.3 %)
Z.n. Myokardinfarkt	25 (24.8 %)
Z.n. PCI	44 (43.6 %)
Z.n. CABG	21 (20.8 %)
Z.n. Mitralklappenersatz	3 (3.0 %)
Z.n. Biologischer Aortenklappenersatz	1 (1.0 %)
Porzellanaorta	2 (2.0 %)
Z.n. AAA-OP	3 (3.0 %)
Permanentes Vorhofflimmern	27 (26.7 %)
Permanenter Schrittmacher	22 (21.8 %)
Zerebrovaskuläre Insuffizienz ²	29 (28.7 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	11 (10.9 %)
Chronische Niereninsuffizienz ⁴	59 (58.4 %)
Serum-Creatinin >200 µmol/l	11 (10.9 %)
COPD, Stadium GOLD ≥III	10 (10.1 %)
Malignom	18 (17.8 %)
Klinische Symptomatik	
NYHA - Klasse ≥ III	96 (95.0 %)
Z.n. kardialer Dekompensation	42 (41.6 %)
Z.n. Synkopen	17 (16.8 %)
Angina pectoris	38 (37.6 %)
Risikostratifizierung	
LogEuroSCORE (%)	26.4 ± 17.0 (3.5 - 77.3)
LogEuroSCORE > 20 %	59 (58.4 %)
EuroSCORE II (%)	10.0 ± 8.6 (1.2 - 48.5)
EuroSCORE II > 10 %	33 (32.7 %)
STS Score (%)	7.5 ± 5.0 (1.2 - 27.6)
STS Score > 10 %	21 (20.8 %)

Alle Werte in Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum) oder Anzahl n (Anteil in %)

¹ Koronarstenosen ≥50 %

² Zerebrovaskuläre Insuffizienz = CVA (TIA/Apoplex) und/oder relevante Carotisstenose ≥70 % und/oder Z.n. Carotis-TEA oder STENT

³ Stenose der Beckenarterie ≥70 % und/oder Claudicatio intermittens

⁴ Chronische Niereninsuffizienz = Glomeruläre Filtrationsrate (MDRD GFR Equation) <60 ml/min/1,7m² (entspricht ≥ Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation) und/oder Hämodialysepflichtigkeit

TEE = Transösophageale Echokardiographie; LV = linksventrikulär; PAPS = pulmonary artery pressure systolic; AAA-OP = abdominelle Aortenaneurysma-Operation; PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass graft; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ; NYHA = New-York-Heart-Association; log = logistischer; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score

4.1.2 Intraprozedurale Daten

In 99.0 % der Fälle konnte die perkutane, kathetergestützte Aortenklappenimplantationen technisch erfolgreich durchgeführt werden. Eine technisch erfolgreiche Prozedur wurde definiert als stabile intraanuläre Prothesenlage mit adäquater Prothesenfunktion (mittlerer Gradient ≤ 20 mmHg; Aortenklappeninsuffizienzen $\leq \text{II}^\circ$). Der transfemorale Eingriff wurde in nur 65.0 % der Fälle unter Intubationsnarkose durchgeführt, während bei 35 % der Patienten ein nicht-invasives Atemwegsmanagement erfolgte. Die durchschnittliche Beatmungszeit belief sich auf 151.3 ± 177.8 min. Die mittlere Dauer der Intervention betrug 115.6 ± 41.2 min. Es wurden durchschnittlich 122.9 ± 68.0 ml Röntgenkontrastmittel bei einer mittleren Durchleuchtungszeit von 16.2 ± 7.8 min benötigt. In gleicher Sitzung wurde unmittelbar vor TAVI bei 3.0 % der Patienten eine PCI durchgeführt. Das 26 mm-CoreValve-Modell wurde bei 47.5 % der Patienten implantiert, während die 29 mm-Prothese bei 52.5 % der Patienten Verwendung fand. Der Durchmesser des Valvuloplastieballons lag bei durchschnittlich 22.4 ± 2 mm. In 38.0 % der Fälle bedurfte es einer Nachdilatation des Klappenrahmens, um das Ausmaß größerer paravalvulärer Regurgitationen zu verringern. Im Ergebnis wiesen nach Klappenersatz 85.9 % der Patienten keine oder nur eine leichtgradige Aorteninsuffizienz auf. Ein Aorteninsuffizienzgrad II wurde bei 14.1 % der Patienten bestimmt, in keinem Fall wurde der Eingriff mit einer persistierenden hochgradigen Aorteninsuffizienz beendet. Der mittlere, invasiv bestimmte Gradient über der neuimplantierten Klappe betrug im Durchschnitt 1.8 ± 3.0 mmHg. Bei keinem der Patienten war eine Konversion zum chirurgischen Klappenersatz bzw. die Implantation einer zweiten CoreValve erforderlich. Intraprozedurales Kammerflimmern wurde bei 4.0 % der Patienten beobachtet. Eine kardiopulmonale Reanimation wurde bei 5.0 % der Patienten durchgeführt. Eine Patientin verstarb intraprozedural in Folge einer Koronarokklusion. Bei allen Patienten wurde ein perkutaner Zugang über die Arteria femoralis gewählt. In 85.0 % der Fälle gelang ein suffizienter Leistenverschluss mit dem perkutanen Prostar-Verschlussssystem. Bei 13 Patienten war eine chirurgische Leistenrevision erforderlich. In zwei Fällen konnte eine persistierende Blutung der Zugangsgefäße unter Einbringung eines gecoverten Stens interventionell versorgt werden. (*Tabelle 5: Intraprozedurale Daten*)

Tabelle 5: Intraprozedurale Daten

Technisch erfolgreiche Prozedur ¹	100 (99.0 %)
Intubationsnarkose	65 (65.0 %)
Beatmungszeit, min	151.3 ± 177.8 (60.0 - 1440.0)
Dauer der Prozedur, min	115.6 ± 41.2 (40.0 - 276.0)
Kontrastmittel, ml	122.9 ± 68.0 (30.0 - 500.0)
Durchleuchtungszeit, min	16.2 ± 7.8 (5.9 - 54.0)
PCI in gleicher Sitzung	3 (3.0 %)
Implantiertes CoreValve - Modell	
26 mm	48 (47.5 %)
29 mm	53 (52.5 %)
Valvuloplastieballon, mm	22.4 ± 2 (18.0 - 25.0)
Nachdilatation des Frame	38 (38.0 %)
Maximaler Ballondiameter, mm	25 ± 2.3 (22.0 - 30.0)
Gradient nach Revalving, mmHg	1.8 ± 3.0 (0.0 - 13.0)
Aorteninsuffizienz nach Revalving	
0-I°	85 (85.9 %)
II°	14 (14.1 %)
> II°	0 (0.0 %)
Chirurgische Konversion	0 (0.0 %)
Implantation einer 2. CoreValve	0 (0.0 %)
Intraprozedurales Kammerflimmern	4 (4.0 %)
Kardiopulmonale Reanimation	5 (5.0 %)
Intraprozeduraler Exitus letalis	1 (1.0 %)
Perkutaner Leistenzugang	101 (100.0 %)
Suffizienter Leistenverschluss mit Prostar	85 (85.0 %)
Chirurgische Revision der Leiste	13 (13.0 %)
Stentgraft-Implantation bei Blutung	2 (2.0 %)

Alle Werte in Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum) oder Anzahl n (Anteil in %)

¹Technisch erfolgreiche Prozedur = stabile intraanuläre Prothesenlage mit adäquater Prothesenfunktion (mittlerer Gradient ≤ 20 mmHg; Aortenklappeninsuffizienzen ≤ II°)

PCI = percutaneous coronary intervention

4.1.3 30-Tage-Follow-Up nach TAVI

Während der Intrahospitalphase verstarben 11 Patienten, zehn dieser Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI. Somit beträgt die 30-Tage-Mortalität nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation 9.9 %. Drei Patienten verstarben innerhalb der ersten 48 Stunden infolge eines intraprozeduralen RCA-Verschlusses, nach Revision einer postoperativen Leistenblutung bzw. in Folge einer Anulusperforation. Weitere sieben Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage; drei an definitiv kardiovaskulären Ursachen (AV-Block III°, 2 x kardiopulmonale Dekompensation) und vier an nicht-kardiovaskulären Ursachen (nosokomialer Enterokolitis mit Multiorganversagen, Sepsis, Pneumonie und iatrogenen Hämatothorax). Bis auf einen Patienten, welcher nach 41 Tagen postinterventionell an einer Pneumonie verstarb, verstarben die intrahospital verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 30-Tage-Post-TAVI. Die spezifischen Todesursachen aller Patienten sind in der *Tabelle 16* des Anhangs dargestellt. Die 30-Tage-MACCE-Rate betrug 22.8%, unter Berücksichtigung folgender Ereignisse: Tod innerhalb von 30 Tagen (9.9 %), Schlaganfall (6.9 %) (TIA und Apoplex), Myokardinfarkt (2.0 %), Anulusperforation (1.0 %), Aortendissektion (1.0 %), Aortenwandhämatom (1.0 %), schwerwiegende Rhythmusstörungen (8.9 %). Die durchschnittliche Länge des stationären Aufenthaltes betrug 21.4 ± 10.5 Tage, von denen 4.7 ± 3.6 Tage auf einer Intensivstation bzw. auf einer kardiologischen Überwachungsstation verbracht wurden. Zusätzlich zu den MACCE definierenden Ereignissen wurden folgende Komplikationen innerhalb des stationären Aufenthaltes dokumentiert: Lungenembolie (1.0 %), Pneumonie (8.9 %), Septikämie (4.0 %), akutes Nierenversagen (6.9 %) und Multiorganversagen (6.9 %). Aufgrund bradykarder Rhythmusstörungen bzw. neu aufgetretener Blockbilder wurden 57.4 % der Patienten mit einem permanenten Schrittmacher versorgt. (*Tabelle 6: 30-Tage-Follow-Up nach TAVI*)

Bis auf den oben genannten Patienten, welcher 41 Tage postinterventionell an Pneumonie verstarb, konnten alle Überlebenden der ersten 30 Tage aus der stationären Behandlung in die hausärztliche Betreuung oder in kardiologische Rehabilitationseinrichtungen entlassen werden.

Tabelle 6: 30-Tage-Follow-Up nach TAVI

Prozeduraler Erfolg ¹	78 (77.2%)
30-Tage-Mortalität	10 (9.9%)
30-Tage-MACCE	23 (22.8%)
Länge des ITS- bzw. IMC Aufenthaltes, d	4.7 ± 3.6 (0.0 - 25.0)
Länge des stationären Aufenthaltes, d	21.4 ± 10.5 (3.0 - 73.0)
<i>Adverse Events innerhalb von 30 Tagen nach TAVI</i>	
<i>Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events</i>	
Tod innerhalb von 30 Tagen	10 (9.9%)
Schlaganfall (TIA und Stroke)	7 (6.9%)
Myokardinfarkt	2 (2.0%)
Anulusperforation	1 (1.0%)
Aortendissektion	1 (1.0%)
Perforation des linken Ventrikels	0 (0.0%)
Aortenwandhämatom	1 (1.0%)
schwerwiegende Rhythmusstörungen	9 (8.9%)
Chirurgische Konversion	0 (0.0%)
<i>Sonstige Komplikationen</i>	
Permanenter Schrittmacher	58 (57.4%)
Bei neuem AV-Block	33 (32.7%)
Bei neuem LSB	26 (25.7%)
Lungenembolie	1 (1.0%)
Pneumonie	9 (8.9%)
Septikämie	4 (4.0%)
Akutes Nierenversagen	7 (6.9%)
Multiorganversagen	7 (6.9%)

Alle Werte in Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum) oder Anzahl n (Anteil in %)

¹Prozeduraler Erfolg = technisch erfolgreiche Prozedur und Abwesenheit von MACCE

MACCE = Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events; ITS = Intensivstation; IMC = Intermediate Care Unit (kardiologische Überwachungsstation); d = days; TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation; TIA = transitorische ischämische Attacke; AV-Block = Atrioventrikulärer Block; LSB = Linksschenkelblock

4.1.4 Ausgewählte Aspekte zur TAVI-Lernkurve

Um den Einfluss des Lernerfolges des Interventionsteams auf das Outcome zu überprüfen, wurde die Gesamtpopulation nach Interventionsdatum in eine frühe und späte Interventionsgruppe aufgeteilt. Es ließ sich im Vergleich der Patienten 1-50 mit den Patienten 51-101 hinsichtlich klinischer und echographischer Basisdaten (Daten aus *Tabelle 4*) kein signifikanter Unterschied finden. Es zeigte sich allerdings eine tendenziell signifikante Zunahme der Patienten mit schwergradig eingeschränkter Pumpfunktion (LV-Ejektionsfraktion von $\leq 30\%$). Die durchschnittlichen Risikoscores der späten Interventionsgruppe waren zwar alle höher als die der frühen Gruppe, allerdings konnte ausschließlich beim logEuroSCORE ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen gefunden werden. Bei der späten Interventionsgruppe war der mittlere logEuroSCORE mit $29.7 \pm 18.5\%$ signifikant höher als in der frühen Gruppe. In der späten Interventionsgruppe wurde zwar eine niedrigere 30-Tage-Mortalitäts-Rate sowie eine niedrigere 30-Tage-MACCE-Rate ermittelt, jedoch waren diese Unterschiede noch nicht signifikant. Bei Betrachtung intraprozeduraler Daten wurden jedoch signifikante Unterschiede ermittelt. Die Interventionsdauer der späten Interventionsgruppe betrug durchschnittlich 96.6 ± 42.5 min und war signifikant kürzer als die der Patienten 1-50 (135.0 ± 29.3 min; $p < 0.001$). Auch die Beatmungszeit der späten Interventionsgruppe war mit 143.6 ± 56 min signifikant kürzer als die der frühen Gruppen (159.0 ± 246.8 min; $p = 0.020$). (*Tabelle 7: TAVI-Lernkurve*)

Tabelle 7: TAVI-Lernkurve

Variablen	Patienten 01 - 50	Patienten 51-101	p-Wert
Koronare Herzkrankheit ¹	38 (76.0%)	29 (56.9%)	0.058
LV-Ejektionsfraktion $\leq 30\%$	5 (10.2%)	13 (25.5%)	0.068
LogEuroSCORE (%)	22.9 ± 14.8 (3.5 - 77.2)	29.7 ± 18.5 (5.5 - 77.3)	0.048
EuroSCORE II (%)	8.6 ± 6.5 (1.3 - 30.8)	11.3 ± 10.2 (1.2 - 48.5)	0.248
STS Score (%)	7.1 ± 4.7 (1.2 - 23.7)	7.9 ± 5.2 (1.7 - 27.5)	0.443
Dauer der Prozedur, min	135.0 ± 29.3 (80.0 - 205.0)	96.6 ± 42.5 (40.0 - 276.0)	< 0.001
Valvuloplastieballon, mm	21.8 ± 2.2 (18.0 - 25.0)	23.0 ± 1.7 (20.0 - 25.0)	0.004
Beatmungszeit, min	159.0 ± 246.8 (60.0 - 1440.0)	143.6 ± 56.8 (60.0 - 320.0)	0.020
Maximaler Ballondiameter, mm	24.3 ± 1.9 (22.0 - 30.0)	26.1 ± 2.4 (22.0 - 30.0)	0.023
30-Tage-MACCE	13 (26.0%)	10 (19.6%)	0.484
30-Tage-Mortalität	6 (12.0%)	4 (7.8%)	0.525

Alle Werte in Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum - Maximum) oder Anzahl n (Anteil in %)

¹ Koronarstenosen $\geq 50\%$

TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation; LV = linksventrikulär; log = logistischer; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; MACCE = Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

signifikant: $p < 0.05$

tendenziell signifikant: $p \geq 0.05$ und < 0.08

4.1.5 Langzeit-Follow-Up - Grunddaten und Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach transfemoraler TAVI

Aus der stationären Behandlung nach TAVI wurden 90 der 101 Patienten entlassen. Das mittlere Nachbeobachtungszeit dieser Patienten betrug nach Entlassung 7.9 ± 5.2 (0.7 – 23.2) (Median 7.1) Monate. Innerhalb des angegebenen Zeitraums verstarben 11 weitere Patienten. Insgesamt ließen sich fünf der poststationären Todesfälle auf definitiv kardiovaskuläre Todesursachen zurückführen (2 x kardiopulmonale Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz und 3 x Apoplex). Die übrigen sechs poststationären Todesfälle ereigneten sich in Folge von Kachexie, nach Sturz mit subduralem Hämatom und anschließender Kachexie, nach Zoster-Encephalitis, nach Sepsis und in zwei Fällen aufgrund eines unklaren plötzlichen Todes. Alle Todesfälle sind mit spezifischen Todesursachen und der jeweiligen Überlebenszeit in *Tabelle 16* des Anhangs dargestellt.

Unter Heranziehung der intrahospitalen Todesfälle und der späten Todesfälle verstarben insgesamt 22 (21.8 %) der Patienten, hiervon 11 (10.9 %) an gesicherten kardiovaskulären Ursachen. Bei 25 (24.8 %) der Patienten ereignete sich ein kombinierter Endpunkt, d.h. die Patienten verstarben entweder innerhalb der ersten 30 Tage oder an kardiovaskulären Ursachen im poststationären Verlauf oder mussten aufgrund von kardiopulmonaler Dekompensation rehospitalisiert werden. Eine Rehospitalisation aufgrund von Dekompensation war innerhalb des ersten Jahres nach TAVI bei zehn Patienten erforderlich.

Die Daten des Follow-Ups mit einer mittleren Nachsorgezeit von 7.7 ± 5.5 (0.0-23.8) (Median 6.6) Monaten aller 101 TAVI-Patienten wurden in der nachfolgenden Kaplan-Meier-Analysen einbezogen.

Unter Berücksichtigung aller Todesfälle (*Abbildung 14*) ergab sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 78.2 ± 4.7 %. Die Kaplan-Meier-Analyse für das ereignisfreie Überleben bezogen auf den kardiovaskulären Tod (*Abbildung 15*) zeigt eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 90.5 ± 3.0 %. Für den kombinierten Endpunkt wurde ebenfalls eine Kaplan-Meier-Überlebensfunktion (*Abbildung 16*) berechnet. Es ergab sich eine ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 74.8 ± 4.8 %.

In einer gesonderten und ausschließlichen Betrachtung der Überlebenden der ersten 30 Tage (hier nicht graphisch dargestellt) betrug vom 31. Tag an gerechnet die 1-Jahres-Überlebensrate 86.8 ± 4.3 %. Entsprechend ergab sich für den kardiovaskulären Tod eine 1-Jahres-Überlebensrate von 96.2 ± 2.2 %.

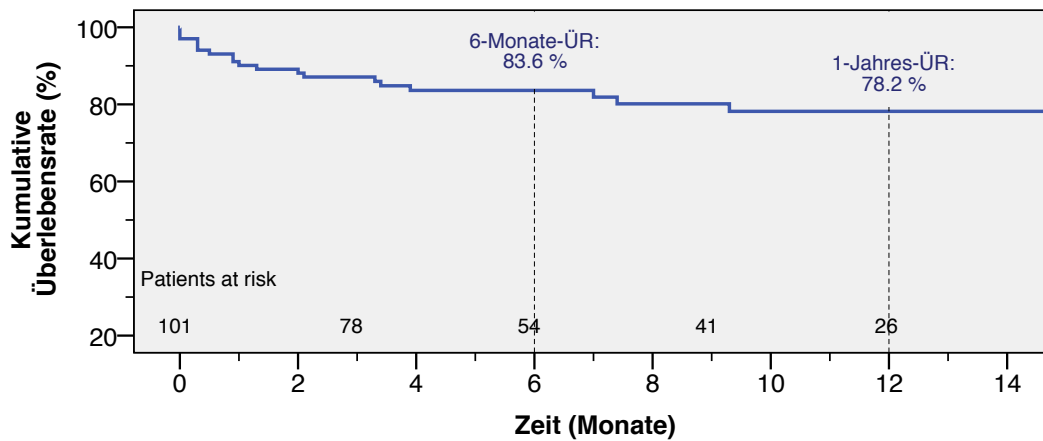


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse – Gesamtüberleben (alle Todesfälle)

ÜR = Überlebensrate

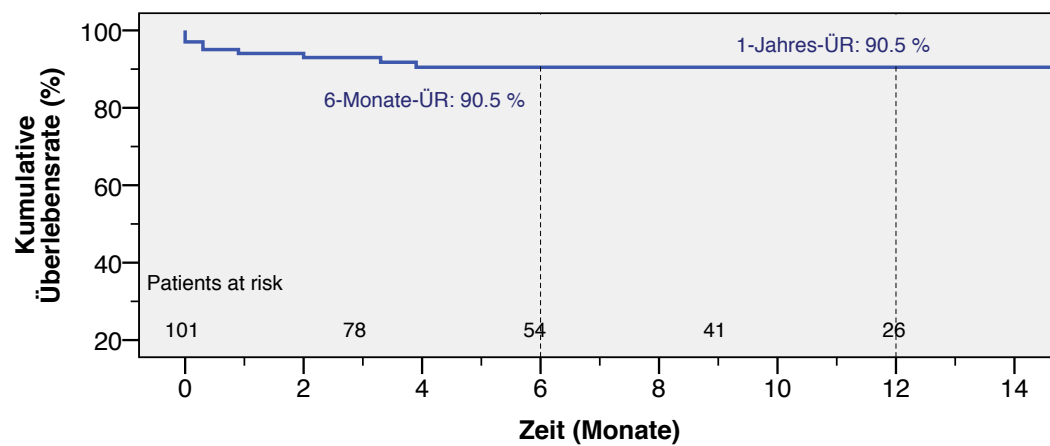


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse – Ereignisfreies Überleben (kardiovaskulärer Tod)

ÜR = Überlebensrate

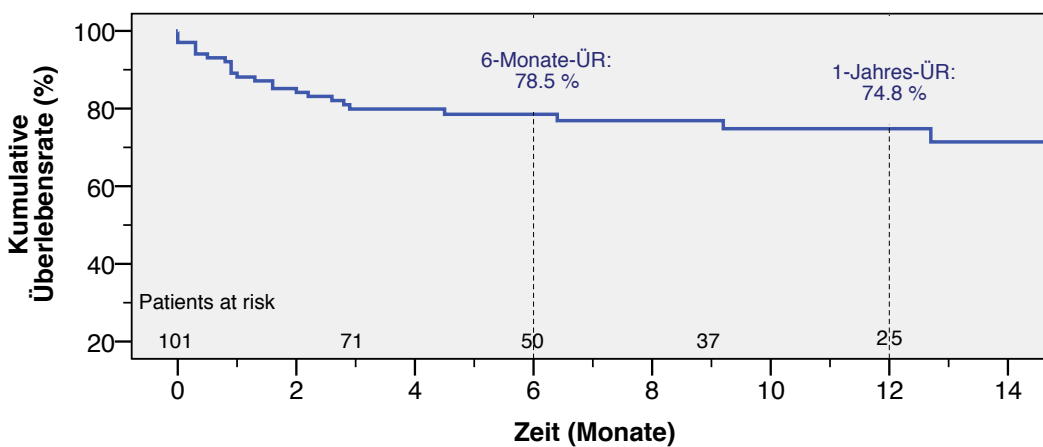


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse – Ereignisfreies Überleben (kombinierter Endpunkt)

ÜR = Überlebensrate

4.1.6 Echokardiographisches Follow-Up und Entwicklung der NYHA-Stadien

In *Tabelle 17* des Anhangs sind die wesentlichen präinterventionell, postinterventionell (im Durchschnitt 9.7 ± 8.6 Tage) und zum spätesten Nachsorgezeitpunkt (Latest-FU im Mittel 195.1 ± 125.9 Tage) erfassten echokardiographischen Daten und deren Entwicklung dargestellt.

Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels veränderte sich nicht signifikant über die Zeit. Die interventrikuläre Septumdicke lag prä- und postinterventionell relativ konstant bei 14.3 ± 1.9 bzw. 14.0 ± 2.1 mm. Zum Latest-FU betrug sie 12.6 ± 1.5 mm. Für diese Reduktion der Septumdicke gegenüber den beiden vorigen Messzeitpunkten wurde ein p-Wert von jeweils < 0.001 ermittelt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg von durchschnittlich 45.1 ± 13.5 % präinterventionell auf 47.9 ± 10.9 % postinterventionell. Dieser Unterschied stellte sich als signifikant heraus ($p = 0.001$). Im weiteren Verlauf stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zwar auf 51.6 ± 10.0 %, jedoch war die Steigerung gegenüber den postinterventionellen Messwerten nicht signifikant. In Anbetracht des maximalen und des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der präinterventionellen mit den postinterventionellen Werten mit einem p-Wert < 0.001 . Die nach TAVI stark reduzierten Gradienten blieben im weiteren Follow-Up relativ konstant (kein signifikanter Unterschied zwischen den postinterventionell und zum Latest-FU ermittelten Werten). Der systolische pulmonalarterielle Druck belief sich präinterventionell im Mittel auf 46.8 ± 15.6 und postinterventionell auf 44.0 ± 16.7 mmHg. Für diesen Unterschied wurde ein p-Wert von 0.025 ermittelt. Die Reduktion des systolischen pulmonalarteriellen Drucks setzte sich im weiteren Verlauf fort. Zum Latest-FU wurde ein durchschnittlicher PAPS von 38.8 ± 10.9 mmHg ermittelt, welcher sich tendenziell signifikant von den postinterventionellen Messwerten unterschied.

In *Abbildung 17* ist die Verteilung der echokardiographisch erfassten Aortenklappeninsuffizienzgrade präinterventionell, innerhalb 30 Tagen post-TAVI und zum spätesten Nachsorgezeitpunkt dargestellt. Präinterventionell war bei 1.1 % der Patienten eine schwergradige Aortenklappeninsuffizienz festgestellt worden, keine hingegen zu den beiden späteren Nachsorgezeitpunkten. Innerhalb der ersten 30 Tage verschlechterten sich 9.6 % in ihrem Aorteninsuffizienzgrad, 71.1 % blieben unverändert und 19.3 % verbesserten sich.

Abbildung 18 zeigt, dass sich keine erhebliche Veränderung bezüglich des Mitralklappeninsuffizienzgrades nach TAVI vollzogen hat. Jeweils 12.8 % der Patienten verschlechterten bzw. verbesserten sich bezüglich des Mitralklappeninsuffizienzgrades von prä- zu postinterventionell. Bei 74.4 % blieb der Grad der Mitralinsuffizienz gleich.

Vor TAVI präsentierten sich die Patienten überwiegend im NYHA-Stadium III (63.3 %) oder IV (31.1 %). Während der poststationären Nachsorge nach TAVI hatten mehr als die Hälfte der Patienten (64.3 %) NYHA-Stadien I oder II. Es verschlechterten sich 9.1 % der Patienten, 21.8 % blieben unverändert und 70.9 % verbessert in ihrem NYHA-Stadium (*Abbildung 19*).

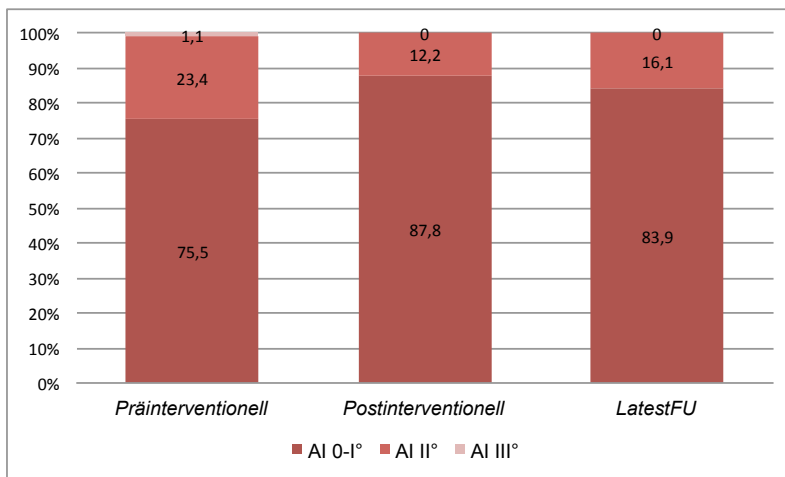


Abbildung 17: Aortenklappeninsuffizienz

Prozentuale Darstellung echokardiographisch erfasster Aortenklappeninsuffizienzgrade präinterventionell, innerhalb 30 Tagen post-TAVI und zum spätesten Nachsorgezeitpunkt (AI = Aortenklappeninsuffizienz; LatestFU = letzte Nachsorge)

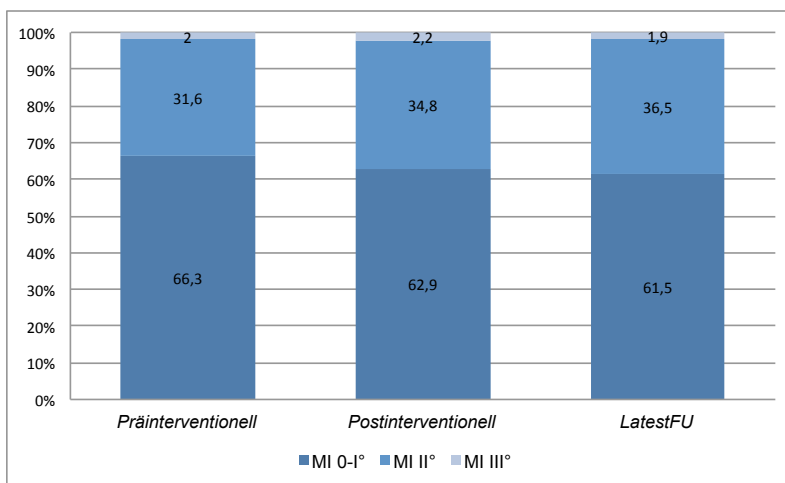


Abbildung 18: Mitralklappeninsuffizienz

Prozentuale Darstellung echokardiographisch erfasster Mitralklappeninsuffizienzgrade präinterventionell, innerhalb 30 Tagen postinterventionell und zum spätesten Nachsorgezeitpunkt (MI = Mitralklappeninsuffizienz; LatestFU = letzte Nachsorge)

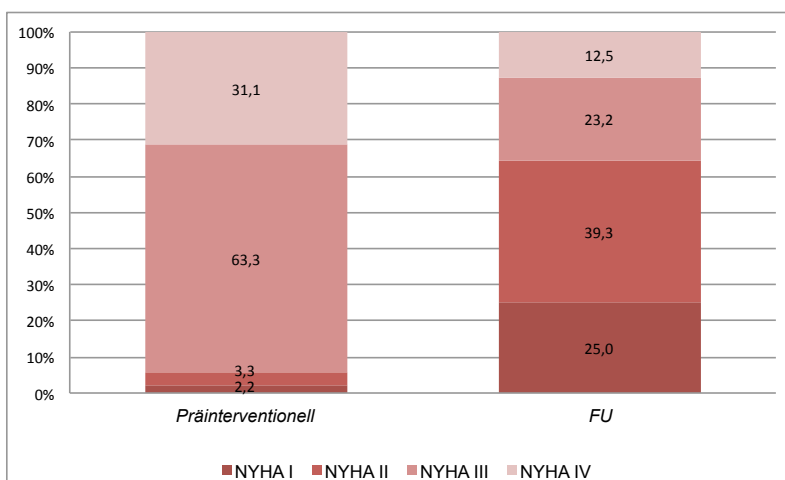


Abbildung 19: NYHA-Klassifikation

Prozentuale Darstellung der NYHA-Stadieneinteilung präinterventionell und während der poststationären Nachsorge (NYHA = New York Heart Association; FU = follow up)

4.2 Analyse prädiktiver Faktoren für definierte Ereignisse nach TAVI

Ausgewählte klinische und echokardiographische Ausgangsbefunde sowie intraprozedural erhobene Daten wurden hinsichtlich eines prognostischen Einflusses auf definierte klinische Endpunkte untersucht (Definition der Endpunkte siehe 3.6 *Datenerfassung, Definitionen und statistische Auswertung*). Unter Berücksichtigung der in *Tabelle 15* des Anhangs aufgelisteten Variablen wurden Prädiktoren für die frühen (30-Tage-Mortalität; 30-Tage-MACCE-Rate), für Ereignisse im gesamten Beobachtungsintervalls (Gesamtmortalität; kombinierter Endpunkt) sowie für die Spätmortalität (Todesfälle jenseits der ersten 30-Tage post-TAVI) berechnet.

4.2.1 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse konnten neben der chirurgischen Leistenrevision und einem intraprozeduralen Kammerflimmern auch ein Kontrastmittelverbrauch > 111.0 ml (111.0 ml entspricht dem Median des KM-Verbrauchs der Gesamtpopulation) sowie eine intraoperative Reanimation als signifikante bzw. tendenziell signifikante Prädiktoren der 30-Tage-Mortalität ermittelt werden. Hinsichtlich der 30-Tage-MACCE-Rate ergab sich ein signifikanter Einfluss des Aortenklappenannulus (≤ 20.0 mm), der chronischen Niereninsuffizienz, des Kontrastmittelverbrauchs (> 111.0 ml) sowie des BMI (≤ 23 kg/m²). Das weibliche Geschlecht wurde als tendenziell signifikanter Prognosefaktor ermittelt. Eine detaillierte Darstellung der prognoserelevanten Faktoren für Frühereignisse ist *Tabelle 8* zu entnehmen.

Wurde zusätzlich zur Intrahospitalphase auch das individuell verfügbare Nachbeobachtungsintervall berücksichtigt, so konnten als univariate Einflussfaktoren der Gesamtmortalität nach TAVI die Faktoren intraprozedurales Kammerflimmern, intraprozedurale Reanimation und Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm bestimmt werden. Ein tendenziell signifikanter Einfluss auf die Gesamtmortalität wurde für einen STS-Score > 6.1 % (6.1 % entspricht dem Median des STS-Scores der Gesamtpopulation) nachgewiesen (*Tabelle 9*). Für den kombinierten Endpunkt wurden intraprozedurales Kammerflimmern, chronische Niereninsuffizienz, intraprozedurale Reanimation und Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm als signifikante Prädiktoren ermittelt. Ein tendenziell signifikanter Einfluss auf den kombinierten Endpunkt ließ sich zudem für den Faktor Z.n. Myokardinfarkt nachweisen (*Tabelle 9*).

Die Überlebenden der ersten 30 Tage nach TAVI wurden mit Blick auf das Langzeitüberleben einer gesonderten Betrachtung unterzogen. In der univariaten Analyse konnten wir die Variablen LV-Ejektionsfraktion ≤ 30 %, STS-Score > 6.1 %, Z.n. Myokardinfarkt als signifikante Prädiktoren sowie EuroSCORE II > 10 % und logEuroSCORE > 20 % als tendenziell signifikante Prädiktoren der Spätmortalität identifizieren. (siehe *Tabelle 10*).

Tabelle 8: Univariate Analyse der Frühereignisse

Frühereignisse	Variablen	OR	95% KI	p-Wert
30-Tage-Mortalität	Chirurgische Leistenrevision	7.3	1.7 - 32.1	0.015
	Intraprozedurales Kammerflimmern	11.1	1.4 - 89.9	0.048
	Kontrastmittelverbrauch > 111.0 ml	4.7	0.9 - 23.2	0.051
	Intraprozedurale Reanimation	7.3	1.1 - 50.5	0.075
30-Tage-MACCE	Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm	6.0	1.8 - 19.3	0.004
	Chronische Niereninsuffizienz	3.2	1.1 - 9.6	0.032
	Kontrastmittelverbrauch > 111.0 ml	3.0	1.1 - 8.0	0.034
	BMI ≤ 23 kg/m ²	3.4	1.1 - 10.4	0.047
	Weibliches Geschlecht	2.8	1.0 - 7.9	0.056

OR = Odds-Ratio; KI = Konfidenzintervall; BMI = Body Mass Index; MACCE = Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

signifikant: $p < 0.05$

tendenziell signifikant: $p \geq 0.05$ und < 0.08

Tabelle 9: Univariate Analyse der Gesamtereignisse

Gesamtereignisse	Variablen	HR	95% KI	p-Wert
Gesamt mortalität ¹	Intraprozedurales Kammerflimmern	7.7	2.2 - 26.9	0.001
	Intraprozedurale Reanimation	4.9	2.2 - 17.0	0.012
	Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm	3.6	1.2 - 10.9	0.021
	STS-Score > 6.1 %	2.3	0.9 - 5.6	0.079
kombinierter Endpunkt ²	Intraprozedurales Kammerflimmern	6.0	1.8 - 20.4	0.004
	Chronische Niereninsuffizienz	3.6	1.2 - 8.7	0.018
	Intraprozedurale Reanimation	3.7	1.1 - 12.5	0.035
	Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm	2.7	1.0 - 7.0	0.041
	Z.n. Myokardinfarkt	2.1	0.9 - 4.8	0.079

¹ Gesamt mortalität = alle Todesfälle jedweder Ursache

² kombinierter Endpunkt = alle Todesfälle der ersten 30 Tage, alle kardiovaskulären Todesfälle und alle stationären Aufnahmen aufgrund von erneuter kardiopulmonaler Dekompensation

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; Z.n. = Zustand nach

signifikant: $p < 0.05$

tendenziell signifikant: $p \geq 0.05$ und < 0.08

Tabelle 10: Univariate Analyse der Spät ereignisse

Spät ereignis	Variablen	HR	95% KI	p-Wert
Spätmortalität ¹	LV-Ejektionsfraktion ≤ 30 %	5.0	1.4 - 20.3	0.023
	STS-Score > 6.1 %	5.5	1.2 - 25.9	0.030
	Z.n. Myokardinfarkt	3.6	1.1 - 11.8	0.036
	EuroSCORE II > 10 %	3.2	0.9 - 11.1	0.062
	logEuroSCORE > 20 %	4.3	0.9 - 20.6	0.065

¹ Spätmortalität = Todesfälle jedweder Ursache der Überlebenden der erste 30 Tage

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; Z.n. = Zustand nach; LV = linksventrikuläre; log = logistischer; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

signifikant: $p < 0.05$

tendenziell signifikant: $p \geq 0.05$ und < 0.08

4.2.2 Multivariate Analyse

Die univariaten Prädiktoren der Frühereignisse wurden mittels logistischer Regressionsanalyse und die univariaten Prädiktoren der kumulativen Gesamt- und Spät ereignisse mittels multivariater Cox-Analyse weiter untersucht.

Als unabhängiger Prädiktor der 30-Tage-Mortalität verblieb im Regressionsmodell ausschließlich die chirurgische Leistenrevision (Odds-Ratio 7.3) (*Tabelle 11*). Für die 30-Tage-MACCE-Rate ließ sich als unabhängiger Prädiktor ein Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm (Odds-Ratio 6.0) bestimmen. Weil die Variable Aortenklappenanulus ≤ 20.0 nur bei 70 Patienten bestimmt wurde und nicht mit den anderen univariaten Prädiktoren der 30-Tage-MACCE-Rate korrelierte, wurde die logistische Regressionsanalyse auch unter vorherigem Ausschluss der Variable Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm durchgeführt und ein signifikant passendes Modell erstellt. In diesem Modell erwiesen sich als signifikante unabhängige Prädiktoren Kontrastmittelverbrauch > 111.0 ml (Odds-Ratio 3.9), Chronische Niereninsuffizienz (Odds-Ratio 4.4) und BMI ≤ 23 kg/m² (Odds-Ratio 4.3) (*Tabelle 11*).

Bei Ermittlung der unabhängigen Prädiktoren für die Gesamtmortalität mittels multivariaten Cox-Analyse wurde unter den 70 Patienten, bei denen der Aortenklappenanulus bestimmt wurde, ausschließlich der Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm (Hazard-Ratio 3.6) ins Modell aufgenommen. Unter vorherigem Ausschluss dieser Variable wurde ein signifikant passendes Modell mit intraprozeduralem Kammerflimmern (Hazard-Ratio 7.7) ermittelt (*Tabelle 12*).

Für den kombinierten Endpunkt ergaben sich in der multivariaten Cox-Analyse als unabhängige Prädiktoren chronische Niereninsuffizienz (Hazard-Ratio 2.9) und intraprozedurales Kammerflimmern (Hazard-Ratio 3.7) (*Tabelle 12*).

In der multivariaten Cox-Analyse ließen sich als unabhängiger Prädiktor für die Spätmortalität ein STS-Score > 6.1 % (Hazard-Ratio 11.8) und Z.n. Myokardinfarkt (Hazard-Ratio 3.8) finden (*Tabelle 13*).

Tabelle 11: Multivariate Analyse der Frühereignisse

Frühereignisse	Variablen	OR	95% KI	p-Wert
30-Tage-Mortalität	Chirurgische Leistenrevision	7.3	1.7 - 32.1	0.009
30-Tage-MACCE	Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm	6.0	1.8 - 19.3	0.003
	Kontrastmittelverbrauch > 111.0 ml*	3.9	1.3 - 11.4	0.015
	Chronische Niereninsuffizienz*	4.4	1.4 - 14.4	0.014
	BMI ≤ 23 kg/m ² *	4.3	1.2 - 14.9	0.023

* Im Modell Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm nicht berücksichtigt

OR = Odds-Ratio; BMI = Body Mass Index; MACCE = Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

signifikant: $p < 0.05$

Tabelle 12: Multivariate Analyse der Gesamtereignisse

Gesamtereignisse	Variablen	HR	95% KI	p-Wert
Gesamtmortalität ¹	Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm	3.6	1.2 - 10.9	0.021
	Intraprozedurales Kammerflimmern*	7.7	2.2 - 26.9	0.001
kombinierter Endpunkt ²	Intraprozedurales Kammerflimmern	3.7	1.1 - 12.9	0.023
	Chronische Niereninsuffizienz	2.9	1.1 - 7.8	0.037

¹ Gesamtmortalität = alle Todesfälle jedweder Ursache

² kombinierter Endpunkt = alle Todesfälle der ersten 30 Tage, alle kardiovaskulären Todesfälle und alle stationären Aufnahmen aufgrund von erneuter kardiopulmonaler Dekompensation

* Im Modell Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm nicht berücksichtigt

HR = Hazard-Ratio

signifikant: $p < 0.05$

Tabelle 13: Multivariate Analyse der Spät ereignisse

Spät ereignisse	Variablen	HR	95% KI	p-Wert
Spätmortalität ¹	STS-Score > 6.1 %	10.1	1.3 - 80.2	0.028
	Z.n. Myokardinfarkt	3.8	1.1 - 13.4	0.041

¹ Spätmortalität = Todesfälle jedweder Ursache der Überlebenden der ersten 30 Tage

HR = Hazard-Ratio; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; Z.n. = Zustand nach

signifikant: $p < 0.05$

4.2.3 Faktorvergleichende Überlebenszeitanalyse – Kaplan-Meier

Ausgewählte prognoserelevante Faktoren wurden zur Illustration mittels faktorvergleichender Kaplan-Meier-Analyse unter Verwendung des LogRank-Tests erneut dargestellt.

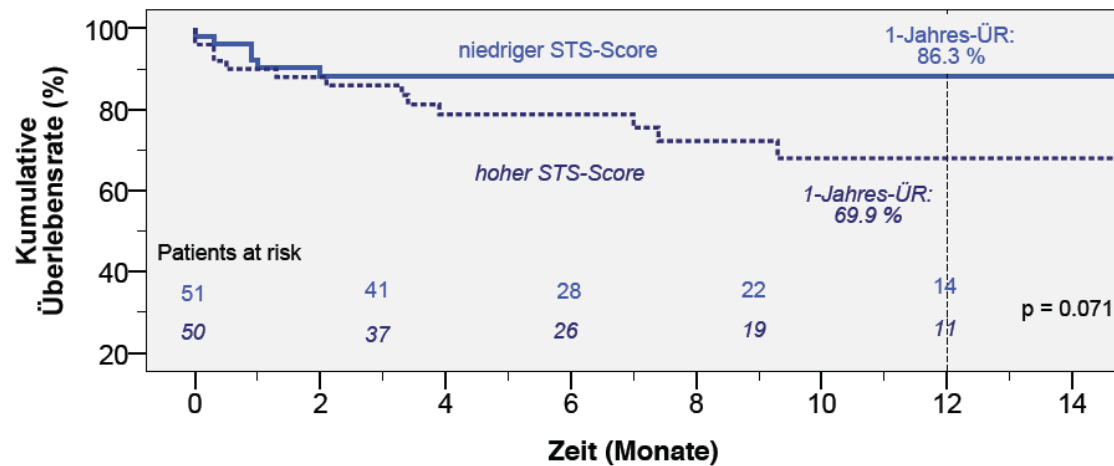


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse - ereignisfreies Überleben (**Gesamt mortalität**) in Abhängigkeit von der Höhe des **STS-Scores** (STS-Score > 6.1 % vs. STS-Score ≤ 6.1 %)

Bei Todesfällen jedweder Ursache (Gesamt mortalität) ergab sich ein tendenziell signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Höhe des STS-Scores. Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde für die Patientengruppe mit einem STS-Score ≤ 6.1 % (6.1 % entspricht dem Median des STS-Scores der Gesamtpopulation) auf 86.3 ± 4.5 % und bei höherem STS-Score (> 6.1 %) auf 69.9 ± 7.8 % geschätzt (log rank p = 0.71). Der Kurvenverlauf verdeutlicht, dass in der Frühphase nach TAVI die Höhe des STS-Scores keine prognostisch relevante Rolle spielt. Hingegen beeinflusst ein hoher STS-Score das Langzeitüberleben nach TAVI negativ. Diese Beobachtung stützt das Ergebnis der multivariaten Analyse für die Spätmortalität, in der sich ein STS-Score > 6.1 % als unabhängiger Prädiktor ermitteln ließ. (ÜR = Überlebensrate; STS score = The Society of Thoracic Surgeons risk score)

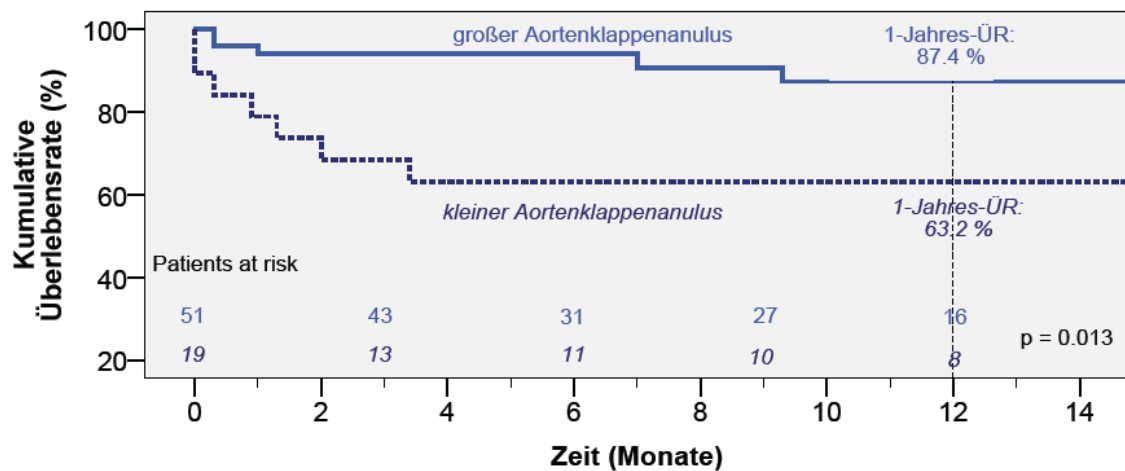


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse - ereignisfreies Überleben (**Gesamtmortalität**) in Abhängigkeit von der Größe des **Aortenklappenanulusdiameters** (Anulus > 20 mm vs. Anulus ≤ 20 mm)

Bei Berücksichtigung aller Todesfälle ergab sich ein signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben in Abhängigkeit von der Größe des Aortenklappenanulusdiameters. Bei Patienten mit einem Anulusdiameter > 20 mm lag die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr bei $87.4 \pm 5.5 \%$. Für die Patientengruppe mit einem Anulusdiameter ≤ 20 mm wurde die Überlebensrate nach einem Jahr auf $63.2 \pm 11.1 \%$ geschätzt (log rank, $p = 0.013$). (ÜR = Überlebensrate)

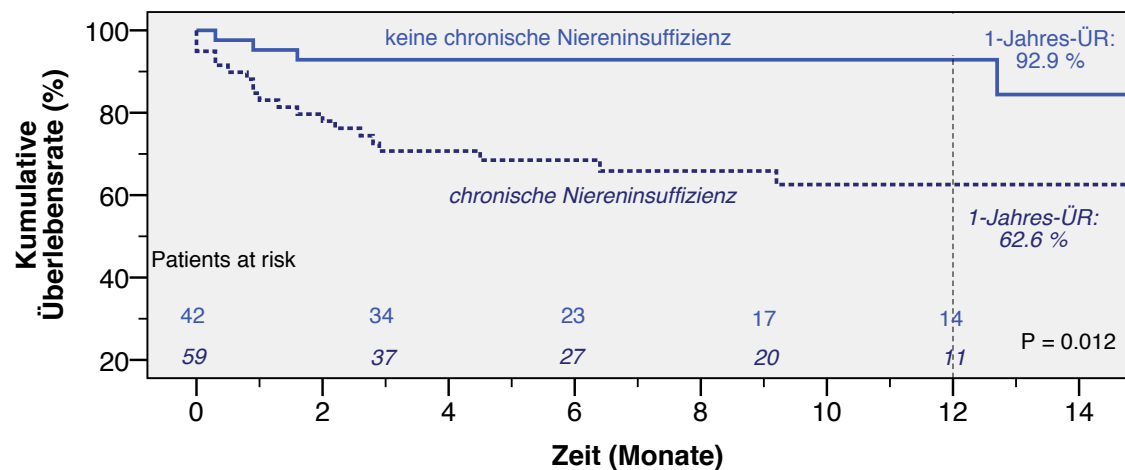


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse - ereignisfreies Überleben (**kombinierter Endpunkt**) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer **chronischen Niereninsuffizienz**

Für den kombinierten Endpunkt ergab sich ein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientengruppe mit chronischer Niereninsuffizienz betrug nach einem Jahr $62.6 \pm 7.0 \%$, wogegen Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Überlebenswahrscheinlichkeit von $92.9 \pm 4.0 \%$ aufwiesen (log rank, $p = 0.012$). (ÜR = Überlebensrate)

5 Diskussion der Ergebnisse

5.1 Einleitung

Das Überleben der Patienten mit symptomatischer Aortenstenose ist auf einige Monate bis wenige Jahre reduziert (3). Die medikamentöse Therapie und auch die Ballonvalvuloplastie erwiesen sich als nicht lebensverlängernd (5, 56). Ausschließlich der Ersatz der Aortenklappe durch eine entsprechende Prothese stellt eine adäquate Therapie dieser Patienten dar. Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) ist ein langjährig erprobtes Verfahren und der Goldstandard für die Therapie einer symptomatischen AS. Es werden perioperative Mortalitätsraten von 3.3 - 3.9 % (44) und 3-Jahres-Überlebensraten von mehr als 80 % angegeben (45, 46). Aufgrund der demographischen Entwicklung steigt das Alter der Patienten, die einen AKE benötigen. Im Aqua-Qualitätsreport 2010 des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen wird der Anteil der über 80jährigen, die einen isolierten AKE erhielten, mit 15.2 % angegeben (47). Es zeigte sich, dass die Mortalitäts- und Morbiditätsraten nach AKE bei älteren Patienten deutlich höher sind (30-Tage-Mortalitätsrate von bis zu 16.4%) (48, 49). Noch zu Beginn dieses Jahrtausends erhielten über 30 % der Patienten mit schwergradiger symptomatischer AS aufgrund zu hohen Operationsrisikos keine chirurgische Therapie (1). Mit der perkutanen kathetergestützten Aortenklappenimplantation steht seit wenigen Jahren diesem Hochrisikopatientenkollektiv eine weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung. In der randomisierten PARTNER-Studie zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen bei symptomatischer schwergradiger Aortenstenose wurde bei inoperablen Patienten eine Überlegenheit der TAVI gegenüber der medikamentösen Standardtherapie beschrieben (Kohorte B) (9). Ein weiterer Arm dieser Studie (Kohorte A) befasste sich mit dem Vergleich des konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatzes mit der TAVI. Hier zeigte sich, dass ältere Patienten mit schwergradiger Aortenstenose und einem hohen Operationsrisiko erfolgreich interventionell therapiert werden konnten und beide Verfahren bezüglich der 1-Jahres-Mortalität als gleichwertig einzuschätzen sind (8). Auch nach zwei Jahren Follow-Up waren die Ergebnisse mit TAVI deutlich der Standardtherapie überlegen bzw. dem chirurgischen AKE ebenbürtig (79, 80). Die Ausweitung der TAVI auf Patienten mit niedrigem oder moderatem operativen Risiko wird kritisch diskutiert und ist Gegenstand der aktuellen klinischen Forschung. In jedem Fall ist jedoch eine bessere Patientenselektion nötig, um die Komplikations- und Mortalitätsraten nach TAVI weiter zu senken, denn die bisher zur Verfügung stehenden operativen Risikoscores stellen im Hinblick auf die TAVI ein unzureichendes Werkzeug dar. Die Identifikation von prognoserelevanten Faktoren ist hierfür essentiell. In der vorliegenden Arbeit wurde dem nachgegangen. Es liegt eine zweigeteilte Diskussion vor. Im ersten Teil der Diskussion erfolgt eine Einordnung der eigenen Kurz- und Langzeitergebnisse nach transfemoraler TAVI mit der dritten Generation der selbstexpandierenden CoreValveTM-Prothese am Universitätsklinikum Rostock in den Kontext vergleichbarer Studien. Hierbei wird überprüft, ob das hier untersuchte Patientenkollektiv für weitere statistische Analysen geeignet ist. Im zweiten Abschnitt der Diskussion werden die in dieser Arbeit ermittelten prognostischen Faktoren im Rahmen einer umfassenden Literaturanalyse diskutiert und erste Trends und richtungsweisende Erkenntnisse mit dem Ziel einer verbesserten Patientenaus-

wahl und einer optimierten Behandlungsstrategie vorgestellt. Daten wichtiger Vergleichsliteratur sind in *Tabelle 18 - 20* des Anhangs dargestellt. Einige Arbeitsgruppen verwendeten neben dem transfemorale auch den transsubklaviale Zugangsweg. In zwei aktuellen Studien wurde jedoch kein signifikanter Unterschied im Überleben nach transfemorale und transsubklaviale TAVI gefunden (64, 81). Die Tabellen wurden vor allem in Hinblick auf die Ergebnisse der transfemorale TAVI mit der CoreValve-Prothese angelegt. Abweichungen in der Zugangsform oder im Prothesentyp sind in der Tabelle entsprechend gekennzeichnet. Neben den ermittelten unabhängigen Prädiktoren sind in den *Tabellen 18 -20* für die Diskussion interessante univariate Einflussfaktoren aufgeführt.

5.2 Einordnung der eigenen Daten in den Kontext vergleichbarer Studien

5.2.1 Komorbiditäten und Risikoprofil

Unser Patientenkollektiv bestand vorwiegend aus betagten, multimorbiden Hochrisiko-Patienten. Das durchschnittliche Alter und die Prävalenz der verschiedenen Komorbiditäten lagen abgesehen von zwei Ausnahmen auf dem Niveau der Vergleichsliteratur. Unsere TAVI-Patienten hatten tendenziell eine schlechtere Nierenfunktion, wobei 58.6 % unserer Patienten eine chronische Niereninsuffizienz aufwiesen, aber nur durchschnittlich etwa 30 % der Patienten in der Vergleichsliteratur (82-86). Außerdem war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit durchschnittlich 45.1 % deutlich niedriger als die angegeben Ejektionsfraktionen vergleichbarer Studien (51.0 - 60.0 % (8, 9, 64, 67, 82, 83, 87-92)). Das geschätzte perioperative Mortalitätsrisiko lag unter Verwendung des logistischen EuroSCORE bei 26.4 % bzw. bei 7.5 %. unter Verwendung des STS-Scores In vergleichbaren Studien wurden größtenteils niedrigere logistische EuroSCORE (19.1 – 24.0 % (64, 67, 68, 81-83, 85, 88-91)), jedoch leicht höhere Werte bei Verwendung des STS-Scores (8.6 – 21.3 % (8, 9, 64, 67, 82, 89, 90)) angegeben.

5.2.2 Intraprozedurale Daten

Die durchschnittliche Interventionsdauer (Schnitt bis Naht) von 115.6 min liegt im Rahmen der Werte bereits veröffentlichter Literatur (68.6 - 145.3 min (81, 83, 84, 89)). Die mittlere Durchleuchtungszeit und der durchschnittliche KM-Verbrauch liegen etwas unter dem Durchschnitt der Werte in der Vergleichsliteratur (84, 89, 90). Unsere Patienten erhielten zu 65.0 % eine endotracheale Intubation und die restlichen ein nicht-invasives Atemwegsmanagement sowie eine Analgosedierung. In vergleichbaren Studien wurde deutlich seltener eine Intubationsnarkose durchgeführt (81, 83, 84, 90). Die Unterschiede bei der Wahl der Narkoseform sind durch die jeweilige Konstellation an Komorbiditäten begründet (93). Eine wichtige intraprozedurale Komplikation stellt die paravalvuläre bzw. paraprothetische Regurgitation dar. Ihre Entstehung wird durch tiefe Implantation, einen großen Anulusdiameter und periphervaskuläre Erkrankungen begünstigt (94). Besonders große Regurgitationen können hämodynamisch wirksam werden und wie bei einem unserer Patienten bis hin zur Reanimationspflichtigkeit führen. Größere Regurgitationen können in der Regel durch Nachdilatation des Stentgerüsts mittels eines Ballonkatheters in ihrem Grad reduziert werden (94). Eine Nachdilatation des Frames wurde bei 38.0 % unserer Patienten durchgeführt. In der bereits veröffentlichten Literatur werden stark

schwankende Nachdilationsraten von 10.2 % (83) oder 55.4% (82) angeben. Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurde bei 14.1 % der Patienten trotz Nachdilatation eine Aorteninsuffizienzgrad II bestimmt. Bei keinem unserer Patienten wurde der Eingriff mit einer Aorteninsuffizienz III° beendet. Gilard et al. gaben bei den CoreValve-Patienten zu 21.5 % paravalvuläre Regurgitationen \geq II° trotz Nachdilatation an (64). Tamburino et al. beschreiben eine Aorteninsuffizienz-Rate \geq II° von 21.0 % (83). Die Rate an größeren paravalvulären Regurgitationen des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit ist somit deutlich niedriger als die beschriebenen Zahlen vergleichbarer Literatur, was als gutes Ergebnis gewertet werden muss. Bei einem der 101 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs kam es zu einem intraprozeduralem RCA-Verschluss und Kammerflimmern. Ein unverzüglicher Versuch, das Ostium zu sondieren, misslang, so dass der Patient noch im Katheterlabor unter Reanimation verstarb. Eine Obstruktion eines Koronarostiums durch den Prothese tragenden Stent ist als mögliche Komplikation in der Literatur (95, 96) beschrieben worden und kann bei ausgeprägten Verkalkungen der nativen Aortenklappe in Kombination mit einem geringen Abstand zwischen Koronarostium und Aortenklappenannulus auftreten. Bei den restlichen Patienten (99.0 %) konnte die Prozedur technisch erfolgreich abgeschlossen werden, d.h. bei stabiler intraannulärer Prothesenlage mit adäquater Prothesenfunktion. Diese Definition ist mit derjenigen für „device success“ nach dem Valve Academic Research Consortium (VARC) vergleichbar (97). In der Literatur werden leicht niedrigere Werte für „device success“ angegeben (93.5 – 98.6 % (64, 67, 81, 82, 88, 91, 98)(68, 89)). Bei fünf der 101 Patienten musste eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden. Einer dieser Patienten wurde aufgrund einer hochgradigen Aorteninsuffizienz reanimationsbedürftig. Er wurde mittels Nachdilatation des Stentgerüsts erfolgreich therapiert und wurde über ein Jahr ohne ein klinisches Ereignis nachbeobachtet. Bei den vier anderen Patienten trat intraprozedurales Kammerflimmern auf. Die Ursache des Kammerflimmerns war bis auf einen Fall, in dem es als Folge eines RCA-Verschlusses auftrat, nicht eindeutig zu klären. Wahrscheinlich ist jedoch das Kammerflimmern, wie bereits in der Literatur beschrieben, nach Irritationen durch den Katheter bzw. den Führungsdraht am Myokard, als direkte Folge der Valvuloplastie und der Prothesenentfaltung oder aufgrund der ventrikulären Überstimulation entstanden ist (93, 99, 100). Einer der Patienten mit Kammerflimmern erlitt zusätzlich im intrahospitalen Verlauf einen AV-Block III°. Nach DDD-Implantation wurde dieser Patient mit subjektivem Wohlbefinden entlassen und über ein Jahr ohne ein klinisches Ereignis nachbeobachtet. Drei der 101 Patienten erhielten in gleicher Sitzung eine PCI. In einer 2011 veröffentlichten Arbeit von Zahn et al. wurde bei 30 Patienten in gleicher Sitzung eine PCI durchgeführt (87). Es wurden bereits gute Ergebnisse bei Verknüpfung beider Verfahren in nur einer Sitzung beschrieben (101, 102). Bei den oben erwähnten drei Patienten gestaltete sich die kombinierte Intervention komplikationslos. Sie konnten ohne MACCE aus der stationären Behandlung entlassen werden und verfügten über ein ereignisfreies Follow-Up von 69, 150 bzw. 260 Tagen.

5.2.3 30-Tage-Follow-Up nach TAVI

Das untersuchte Patientenkollektiv wies eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 9.9 % auf. Diese liegt knapp unter der erwarteten Rate (10 %), welche im Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiolo-

gie 2009 beschrieben wurde. In Abhängigkeit vom jeweiligen Risikoprofil werden 30-Tage-Mortalitätsraten von unter 8.5 % (8, 9, 68, 81, 83, 88), jedoch auch deutlich höhere (9.7 % -18.1 % (64, 67, 85, 90, 91) angegeben. Die periprozedurale Mortalität wurde im untersuchten Patientenkollektiv und in allen genannten Studien (8, 9, 64, 67, 68, 81-83, 85, 87-92, 98, 103) unter Verwendung des logEuroSCORE deutlich überschätzt. Der EuroSCORE II erschien im September 2011 und wurde entwickelt, weil sein Vorgänger zu viele Freiheiten für unterschiedliche Interpretationen zuließ (104). Der mittlere EuroSCORE II unseres Patientenkollektivs (10.0 ± 8.6 (1.2 - 48.5) %) liegt nur leicht über der hier erzielten 30-Tage-Mortalitätsrate. Durch Gebrauch des STS-Scores schätzten wir die 30-Tage-Mortalitätsrate zu niedrig ein. Allerdings lag die geschätzte Mortalitätsrate des STS-Scores deutlich näher an der tatsächlichen Mortalitätsrate als der Mittelwert des logEuroSCORE. Andere Studien überschätzten leicht (8, 9, 64, 90) bzw. unterschätzten ebenfalls leicht (67, 82) ihre periprozedurale Mortalität mittels des STS-Scores. In zwei Studien wurden die Mortalitätsraten mittels des STS-Scores annähernd richtig eingeschätzt (84, 86). Mack et al. beschreiben bereits in ihrer Arbeit „Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: how useful?“, dass der logEuroSCORE die perioperative Mortalität bei TAVI von Hochrisikopatienten überschätze und der STS-Score etwas genauere Schätzungen der perioperativen Mortalität zulasse (105). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Beobachtung und unterstreichen die Forderung nach einem geeigneteren Risikokalkulator zur Schätzung der perioperativen Mortalität nach TAVI bei Hochrisikopatienten. Unter den frühen Todesfällen gingen 54.5 % auf kardiovaskuläre Ursachen zurück. Einen vergleichbaren Wert liefern Ussia et al. (kardiovaskuläre Ursachen bei 60.0 % der frühen Todesfälle) (84). Beim Vergleich der in unserem Patientenkollektiv ermittelten 30-Tage-MACCE-Rate von 22.8% ist zu berücksichtigen, dass MACCE in dieser Arbeit im Gegensatz zu vielen anderen Studien neben Tod jedweder Ursache, Schlaganfall (TIA und Stroke) und Myokardinfarkt zusätzlich noch weitere schwerwiegende Komplikationen mit einbezieht. In vergleichbaren Studien ergibt sich eine 30-Tage-MACCE-Rate von 3.0 - 26.4 % (67, 81, 82, 85, 88). Im untersuchten Patientenkollektiv traten im einzelnen zu 2.0% Myokardinfarkte und zu 6.9% Schlaganfälle auf. Der Anteil der neu aufgetretenen Myokardinfarkte spiegelt die bereits in der Literatur beschriebenen Zahlen wider (0.0 - 5.6 %) (67, 81, 82, 85, 88, 92). Auch die 30-Tage-Schlaganfall-Rate des untersuchten Patientenkollektivs liegt im Rahmen der bereits veröffentlichten Zahlen, jedoch im oberen Bereich (0.0 - 9.6 % (8, 9, 67, 68, 81, 82, 85, 88-92, 106)). Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse mit 10037 TAVI-Patienten zeigte eine Schlaganfall-Rate von $3.3 \pm 1.8\%$ mit zum größten Teil ($2.9 \pm 1.8\%$) apoplektischen Insulten mit bleibenden neurologischen Defiziten (107). Schlaganfälle sind weiterhin eine gefürchtete Komplikation nach TAVI, auf deren Entstehung und Bedeutung im zweiten Abschnitt der Diskussion näher eingegangen wird. Eine weitere gefürchtete Komplikation ist eine Anulusperforation, welche nach Dissektion der proximalen Aorta unmittelbar zu einer massiven Perikardtamponade führt (90-92). Einer unserer Patienten erlitt eine Anulusperforation und verstarb innerhalb der ersten 48 Stunden. Bei 85 % unserer Patienten konnte ein suffizienter Leistenverschluss mit dem perkutanen Verschlusssystem (Prostar) hergestellt werden. Bei den übrigen Patienten wurde eine chirurgische Leistenrevision durchgeführt bzw. bei zweien eine Blutung der Zugangsgefäße mittels eines interventionell eingebrachten Stentgrafts erfolgreich thera-

piert. In der Literatur werden Leistenkomplikationen mit 2.0 - 16.0 % angeben (83, 90, 108). Die relativ hohe Rate an Leistenkomplikationen bei unserem Patientenkollektiv ist wahrscheinlich damit zu erklären, dass die Untersucher sich noch in der Lernphase befanden. Die Indikation zur Implantation eines neuen, permanenten Schrittmachers nach TAVI wurde bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv großzügig gestellt und nicht nur bei höhergradigen AV-Blockierungen (in 32.7% der Fälle), sondern auch bei neu aufgetretenen Linksschenkelblöcken (in 25.7% der Fälle) durchgeführt. Neu aufgetretene Linksschenkelblöcke sind nachgewiesenermaßen mit einer höheren Rate an höhergradigen AV-Blockierungen assoziiert (100). Sicherlich ist mit einer in einigen Fällen prophylaktischen Herangehensweise die relativ hohe Rate an Neuimplantationen von permanenten Schrittmachern von 57.4% zum Teil zu erklären. Vergleichbare Studien (81, 83, 90-92) geben Schrittmacherimplantationsraten von 16.3 - 35.2 % an. Aufgrund von anatomischen Gegebenheiten kann es vor allem nach tiefer Prothesenimplantation zu Hämatomen und schließlich zu Nekrosen des His-Bündel und Tawara-Schenkel tragenden Interventrikularseptums kommen. Höhergradige AV-Blockierungen und Schenkelblockbilder sind die Folge, die einer raschen Schrittmacherversorgung bedürfen (109, 110). Der Patient, der aufgrund eines AV-Blocks III° trotz Schrittmacherversorgung verstarb, ist als tragische Bestätigung der oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen TAVI und Störungen des Reizleitungssystems zu sehen. Eine lückenlose Betreuung, u.a. mittels EKG-Monitoring, ist notwendig, um einen Anstieg der Mortalität zu vermeiden (100). Schwerwiegende Rhythmusstörungen traten zu 8.9 %, also bei 9 der 101 Patienten auf. Nur drei dieser Patienten verstarben perioperativ. Tamburino et al. beschreiben in ihrer 2011 veröffentlichten Arbeit, dass zu 2.0 % lebensbedrohliche Arrhythmien auftraten (83). Diese werden allerdings leider nicht weiter differenziert.

Eine Sepsis wurde bei vier der Patienten festgestellt. In allen Fällen entwickelte sich ein dramatisches Krankheitsbild mit Multiorganversagen. Unter den intrahospitalverstorbenen Patienten mit nicht-kardialen Todesursachen gingen vier von fünf Todesfällen auf Infektionen zurück. Neben Pneumonie und Enterokolitis als Todesursachen entwickelte sich ein Harnwegsinfekt zu einer schweren Sepsis mit tödlichem Ausgang. In einer von Petronio et al. 2010 veröffentlichten Arbeit traten zu 0.4 % Sepsiskämien auf (81). In einer Arbeit von Moreno et al. von 2011 wird Sepsis als vierthäufigste Todesursache nach TAVI aufgeführt (111). Um infektionsbedingte intrahospitale Todesfälle zu vermeiden, ist daher eine sorgsame Patientenauswahl in Anbetracht der Konstellation an infektionsbegünstigenden Vorerkrankungen, z.B. COPD oder Diabetes mellitus, und eine peinlichst genaue Einhaltung der Hygienevorschriften erforderlich.

Bei sieben Patienten (6.9 %) wurde ein akutes Nierenversagen festgestellt. Bei fünf dieser Patienten trat die akute Nierensinsuffizienz im Rahmen eines Multiorganversagens auf. In der Literatur werden Raten von akutem Nierenversagen von bis zu 26.8 % genannt (112). Die Patienten des hier untersuchten Patientenkollektivs wurden durchschnittlich 21.4 ± 10.5 (3.0 - 73.0) Tage (Median 20 Tage) stationär betreut, wovon 4.7 ± 3.6 (0.0 - 25.0) Tage auf einer Intensivstation bzw. kardiologischen Überwachungsstation verbracht wurden. Buellfeld et al. und Lefevre et al. geben eine mediane Krankenhausverweildauer von acht (82) bzw. neun Tagen (89) und eine mediane Verweildauer auf der Intensivstation von einem Tag an (89). Die in der vorliegenden Arbeit festgestellte lange stationäre

Verweildauer ist aber kein Einzelfall. In der Literatur sind auch Krankenhausaufenthalte von 22 ± 14 Tagen zu finden, wovon 6 ± 11 Tage auf der Intensivstation verbracht wurden (93). Der deutlich längere stationäre Aufenthalt unseres Patientenkollektivs ist sicherlich zum Teil der Notwendigkeit einer intensiven Betreuung der ausgesprochen komorbiden Patienten geschuldet. Außerdem führten auch gewissenhaft durchgeführte Kontrolluntersuchungen und die Sicherstellung einer möglichst nahtlos angeknüpften Rehabilitationsbehandlung zu der relativ langen Intrahospitalphase.

5.2.4 Langzeit-Follow-Ups

Die in dieser Arbeit ermittelte 1-Jahres-Überlebensrate unter Berücksichtigung aller Todesfälle betrug $78.2 \pm 4.7\%$ bzw. die kumulative 1-Jahres-Gesamt mortalitätsrate 21.8% . In vergleichbaren Studien wurden 1-Jahres-Überlebensraten von $57.1\% - 84.3\%$ (67, 85, 89, 91, 92, 113) bzw. kumulative 1-Jahres-Gesamt mortalitätsraten von $15.0\% - 30.7\%$ (8, 9, 64, 83, 114) ermittelt. Die 1-Jahres-Überlebensrate bzw. die 1-Jahres-Mortalitätsrate unseres Patientenkollektivs liegt somit im Rahmen der bisher veröffentlichten Zahlen. Die Todesfälle mit definitiv kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Todesursachen der poststationären Todesfälle waren in unserm Patientenkollektiv relativ ausgewogen. Andere Arbeiten beschreiben das Überwiegen von Todesfällen nicht-kardialer Ursache jenseits der ersten 30 Tage post-TAVI, die auf die ausgeprägte Komorbidität der Patienten zurückgeführt werden (64, 86, 115). Die 1-Jahres-Überlebensrate für das ereignisfreie Überleben bezogen auf den kardiovaskulären Tod belief sich nach einem Jahr auf $90.5 \pm 3.0\%$. Nach der in einer 2011 veröffentlichten Arbeit von Leon et al. (97) (Valve Academic Research Consortium (VARC)) vorgeschlagenen Definition von kardiovaskulärem Tod werden nicht nur Todesfälle mit offensichtlicher kardialer oder vaskulärer Ursache, z.B. Myokardinfarkt oder Apoplex, sondern auch unbeobachtete Todesfälle, Todesfälle unklarer Ursache und alle der Intervention assoziierten Todesfälle, d.h. einschließlich Todesfälle aufgrund von Komplikationen oder aufgrund von Therapie der Komplikationen, mit einbezogen. Die nach VARC definierte kardiovaskuläre 1-Jahres-Überlebensrate beträgt $83.6 \pm 3.8\%$, wenn man alle perioperativen Todesfälle als interventionsassoziiert interpretiert. In der Literatur wurden 1-Jahres-Überlebensraten für das ereignisfreie Überleben bezogen auf den kardiovaskulären Tod von $64.8\% - 88.8\%$ (9, 84, 85) ermittelt. Unabhängig von der Definition kardiovaskulärer Todesfälle liegen unsere Ergebnisse im Rahmen der in der Literatur bereits veröffentlichten Werte. Alle nach Entlassung aufgetretenen Schlaganfälle führten zum Tod der Patienten, jedoch war die Schlaganfallrate der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung sehr niedrig (1.1%). Gilard et al. beschrieben einen ebenfalls geringen Zuwachs der Apoplexrate von perioperativ 3.4% auf 4.1% nach einem Jahr Follow-Up (64). Während des ersten Jahres nach TAVI kam es bei 11.1% der Patienten zu einer erneuten stationären Aufnahme aufgrund von kardiopulmonaler Dekompensation. Hammerer et al. gaben in einer 2012 veröffentlichten Studie eine Rehospitalisationsrate aufgrund von kardialen Ursachen an, die bereits nach sechs Monaten 10.3% betrug (116). Die Rehospitalisationsrate unserer Patienten ist außerdem deutlich niedriger als die der Kohorte A und der Kohorte B der PARTNER-Studie. In der Kohorte A wurde für die Hochrisiko-Patienten, die mit AKE behandelt wurden, eine 1-Jahres-Rehospitalisationsrate von 17.7% und für die Hochrisiko-Patienten, welche mit TAVI therapiert

wurden, eine 1-Jahres-Rehospitalisationsrate von 18.6 % angegeben (79). In der Kohorte B wurden die TAVI-Patienten nach einem Jahr zu 27.0 % rehospitalisiert und die inoperablen Patienten, die nach Standardtherapie behandelt wurden, zu 53.9 % (80). Allerdings wurden in der PARTNER-Studie auch Rehospitalisationen aufgrund von Angina pectoris und Synkopen, die auf die Klappenerkrankung zurückgeführt werden konnten, in die Statistik miteinbezogen. Ein Vergleich der Rehospitalisationsraten ist dennoch zulässig, weil in unserem Patientenkollektiv keine stationären Aufnahmen im Langzeit-FU aufgrund der oben genannten Gründe verzeichnet wurde. Die 1-Jahres-Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt von 74.8 ± 4.8 % ist angesichts der hohen präinterventionellen Rate an kardialen Dekompensationen von 41.6 % und einer unter Standardtherapie kürzlich beschriebenen 1-Jahres-Mortalitätsrate an kardiovaskulären Todesfällen von 41.9 % (9) ein durchweg positives Ergebnis. Der Profit der Patienten durch die TAVI am untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich auch in der Entwicklung der NYHA-Stadien. Vor TAVI präsentierten sich über 90 % der Patienten im NYHA-Stadium III oder IV. Während der poststationären Nachsorge nach TAVI wurde bei mehr als der Hälfte (64.3 %) der Patienten NYHA-Stadien I oder II ermittelt. Es verbesserten sich 70.9 % in ihrem NYHA-Stadium. Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur beschrieben (81, 83-85, 89, 90).

5.2.5 Entwicklung echokardiographischer Parameter

Wie auch in der Literatur dargestellt, ergab sich im untersuchten Patientenkollektiv unmittelbar post-TAVI eine signifikante Reduktion ($p < 0.001$) des mittleren transvalvulären Druckgradienten von präinterventionell 53.4 ± 16.3 mmHg auf postinterventionell 8.3 ± 4.1 mmHg. Der Druckgradient post-TAVI blieb im Nachsorgezeitraum auf etwa unverändertem Niveau. Diese Beobachtung wurde bereits in der Literatur beschrieben (9, 67, 83-85, 90, 91). Es stellte sich eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion post-TAVI ein ($p = 0.001$). Präinterventionell wurde eine durchschnittliche linksventrikuläre EF von 45.1 ± 13.5 % und 30-Tage post-TAVI von 47.9 ± 10.9 % ermittelt. Im weiteren Follow-Up wurde ein weiter Anstieg auf 51.6 ± 10.0 % verzeichnet, welcher allerdings gegenüber dem post-TAVI ermittelten Wert nicht signifikant war. Im überwiegenden Anteil der vergleichbaren Studien wurde ebenfalls eine Verbesserung der Pumpfunktion festgestellt (84, 89-91). Die Ventrikelwanddicke, gemessen an der Dicke des Interventrikularseptums, erfuhr eine signifikante Reduktion ($p < 0.001$) von den prä – und innerhalb der ersten 30 Tage post-TAVI ermittelten Werten (14.3 ± 1.9 mm bzw. 14.0 ± 2.1 mm) zu den im weiteren Verlauf gemessenen (12.6 ± 1.5 mm). Eine frühe Reduktion der linksventrikulären Wanddicke wird in einer 2009 veröffentlichten Arbeit von Jilaihawi et al. beschrieben und in Anlehnung an Arbeiten über die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie nach chirurgischen Aortenklappenersatz und deren Bedeutung im Rahmen kardialer Morbidität und Mortalität diskutiert (103). Eine minimale frühe Reduktion kann im hier untersuchten Patientenkollektiv abgeleitet werden. Es konnten allerdings bei einem mittleren ersten Nachsorgeintervall nach TAVI von 9.7 Tagen keine signifikanten Veränderungen ermittelt werden. Hingegen ist die Reduktion im weiteren Verlauf deutlich ($p < 0.001$) und bildet die Grundlage zur Annahme, dass die von Jilaihawi et al. beschriebene frühe Reduktion der Wanddicke des linken Ventrikels nicht nur bestehen bleibt, sondern sich über die Zeit noch verstärkt. Außerdem kam es zur signifikanten Reduktion ($p = 0.025$)

des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAPS) 30 Tage nach TAVI. Der PAPS sank durchschnittlich von präinterventionell 46.8 ± 15.6 mmHg auf 44.0 ± 16.7 mmHg postinterventionell. Die Reduktion setzte sich weiter fort, so dass sich der zum spätesten Nachsorgezeitpunkt erfasste Wert (38.8 ± 10.9) vom Wert innerhalb der ersten 30 Tage post-TAVI zumindest tendenziell signifikant unterschied ($p = 0.067$). Eine ebenfalls signifikante Reduktion des PAPS nach einem Monat Follow-Up beschrieben Eltchaninoff et al. (90). Die Ergebnisse des echokardiographischen Follow-Ups zeigen durchweg eine positive Entwicklung der hämodynamischen Parameter.

5.2.6 TAVI-Lernkurve

Beim Vergleich der Patienten 1 - 50 mit den Patienten 51 - 101 hinsichtlich klinischer und echographischer Basisdaten ließ sich kein signifikanter Unterschied finden. Der mittlere logEuroSCORE in der späten Interventionsgruppe war mit 29.7 ± 18.5 % signifikant ($p = 0.048$) höher als in der frühen Gruppe (22.9 ± 14.8 %). Der STS-Score sowie der EuroSCORE II waren in der späten Interventionsgruppe im Durchschnitt ebenfalls höher, jedoch konnte hier kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Patienten 51 - 101 wiesen außerdem eine tendenziell signifikant ($p = 0.068$) schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion auf, wobei 10.2 % der Patienten der frühen Gruppe und 25.5 % der Patienten späten Interventionsgruppe eine LV-Ejektionsfraktion von ≤ 30 % aufwiesen. Die späte Interventionsgruppe war somit tendenziell „kränker“ als die Patienten 1 - 51. Trotzdem wurde eine geringere 30-Tage-MACCE-Rate (26.0 % vs. 19.6 %) und eine geringere 30-Tage-Mortalitätsrate (12.0 % vs. 7.8 %) erzielt. Dies kann als Lernerfolg des Interventionsteams interpretiert werden. Deutlicher wird der Fortschritt des Interventionsteams in Anbetracht der kürzeren mittleren Interventionsdauer der Patienten 50 - 101 ($p < 0.001$) sowie in der mittleren Beatmungszeit ($p = 0.020$).

5.3 Diskussion der prognoserelevanten Faktoren

5.3.1 Einflussfaktoren auf die 30-Tage-Mortalität

In der multivariaten Analyse wurde ausschließlich die chirurgische Leistenrevision als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität selektiert. Patienten mit chirurgischer Leistenrevision hatten ein 7.3-fach erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 30-Tage zu sterben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Tamburino et al. in einer 2011 veröffentlichten Arbeit; dort wurde als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität schwerwiegende Zugangsgefäßkomplikationen (major access site complications) (Odds-Ratio 8.47) beschrieben. Unter die verwendete Definition für schwerwiegende Zugangsgefäßkomplikationen fielen Gefäßruptur, fatale Blutung oder Bedarf einer dringlichen chirurgischen oder interventionellen Revision der Zugangsgefäße (83). Ussia et al. beschrieben in einer 2012 veröffentlichten Arbeit, dass Blutungen nach TAVI die 30-Tage-Mortalität und die 3-Jahres-Überlebensrate beeinflussten. Unter Blutungen wurden allerdings nicht kleinere Blutungen an den Zugangsgefäßen verstanden (84). In einer Studie von Rodes-Cabau et al. wurden schwerwiegende Zugangsgefäßkomplikationen ausschließlich als univariater Prädiktor ermittelt (86). Hingegen wurde in

einer Arbeit von Thomas et al. von 2010 kein signifikanter Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität gefunden. Hier wurde argumentiert, dass eine sorgfältige Auswahl der Patienten bezüglich der Beschaffenheit ihrer Zugangsgefäße stattgefunden hat und somit größere Komplikationen an den Zugangsgefäßen vermieden wurden (68). Es wurde bereits beschrieben, dass Patienten mit moderat bis stark verkalkten Leistenarterien, kleinem Lumen der Aa. femorales oder bekannter periphervaskulärer Erkrankung ein erhöhtes Risiko für Komplikationen an den Zugangsgefäßen haben (117). Eine sorgfältige Auswahl der Patienten bezüglich der Beschaffenheit ihrer Zugangsgefäße ist demnach vom Interventionsteam zu berücksichtigen. Außerdem sollten in Problemfällen alternative Zugangswege diskutiert werden. Die genauere Betrachtung der Patienten mit chirurgischer Leistenrevision ergab, dass sich bei den vier intrahospital verstorbenen Patienten mit chirurgischer Leistenrevision als Todesursachen Anulusperforation, Sepsis, kardiale Dekompensation und in einem Fall eine Blutung bei iliofemorale Bypass-OP fanden. Ausschließlich der letzte Fall lässt einen direkten Zusammenhang mit chirurgischer Leistenrevision erkennen. Der iliofemorale Bypass musste aufgrund einer Stenose des Zugangsgefäßes notfallmäßig angelegt werden. Unter den 13 Patienten mit chirurgischer Leistenrevision gab es einen weiteren, der aufgrund einer Stenose chirurgisch versorgt werden musste. Bei den übrigen Patienten mit chirurgischer Leistenrevision war eine nicht zu stillende Blutung aus dem Zugangsgefäß bei insuffizientem Prostar der Grund für die chirurgische Versorgung. Eine chirurgische Leistenrevision stellt eine längere und kompliziertere Intervention dar, welche neben einem vermehrten Blutverlust mit mehr Stress für die betagten Hochrisikopatienten einhergeht. Außerdem war der KM-Verbrauch bei den Patienten mit chirurgischer Leistenrevision überdurchschnittlich hoch. Im intrahospitalen Follow-Up fielen die Patienten mit Z.n. chirurgischer Leistenrevision mit einer hohen 30-MACCE-Rate auf. Es ist wahrscheinlich, dass nicht nur allein große, unstillbare Blutungen zum Tod der Patienten führen, sondern dass ebenso die Summe der begleitenden Umstände, die eine chirurgische Leistenrevision mit sich zieht, den Zustand des Patienten dermaßen negativ beeinflusst, dass daraus eine erhöhte Mortalitätsrate resultiert.

Die Variablen intraprozedurales Kammerflimmern und intraprozedurale Reanimation wiesen einen signifikanten bzw. tendenziell signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität auf. Dieser Einfluss ist bei der hohen Rate an Todesfällen unter den reanimierten Patienten plausibel. Wie schon erwähnt, entwickelte sich bei zwei Patienten nach Reanimation eine Pneumonie. Es ist somit angeraten, bei Reanimation zügig zu intubieren, um einen suffizienten Aspirationsschutz zu gewährleisten. Außerdem muss das Interventionsteam jederzeit auf mögliche Zwischenfälle vorbereitet sein, um beispielsweise schnell auf höhergradige AV-Blockierungen oder Kammerflimmern zu reagieren.

Ein Verbrauch von > 111.0 ml Röntgenkontrastmittel erwies sich als univariater, tendenziell signifikanter Einflussparameter auf die 30-Tage-Mortalität. Das in der Angiographie und auch bei TAVI verwendete Röntgenkontrastmittel ist eine potentiell nephrotoxische Substanz, die vor allem bei vorgeschädigten Nieren zu Nierenversagen führen kann (118). Über die Hälfte unserer Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion. McCullough et al. bestimmten in ihrer Arbeit „Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality“ als unabhängige Prädiktoren für akutes Nierenversagen nach PCI u.a. die präinterventionelle Kreatinin-Clearance und die

KM-Dosis. In der Arbeit von McCullough wurde ein signifikanter Anstieg der intrahospitalen Mortalität und eine signifikante Reduktion des Langzeitüberlebens der Patienten mit akutem Nierenversagen nachgewiesen. Die Schwelle für das Auftreten eines akuten Nierenversagens lag bei ≥ 100 ml Kontrastmittel und bei einer GFR von ≤ 47 ml/min (118). Der Einfluss chronischer Niereninsuffizienz bzw. einer größeren Kontrastmitteldosis auf das Entstehen eines akuten Nierenversagens sowie auf die 30-Tage-Mortalität post-TAVI wird kontrovers diskutiert. Die Arbeitsgruppe um Wessely beschreibt, dass weder chronische Niereninsuffizienz noch erhöhter KM-Verbrauch einen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität in ihrem Patientenkollektiv haben (112). Kong et al haben dagegen in ihrer Kohorte einen Einfluss niedriger glomerulärer Filtrationsrate und somit chronischer Niereninsuffizienz auf das Entstehen eines akuten Nierenversagens beobachtet (119). Mehrere Studien beschrieben einen signifikanten Einfluss des akuten Nierenversagens auf die 30-Tage-Mortalität nach TAVI (112, 119-121). Als multivariate Prädiktoren für akutes Nierenversagen nach TAVI werden Komorbiditäten (periphere vaskuläre Erkrankung, arterielle Hypertonie (2x), COPD) und Alter sowie prozedurale und postprozedurale Parameter (transapikaler Zugangsweg (2x), Anzahl periprozedural verabreichter Bluttransfusionen (4x), postinterventionelle Thrombozythämie, SIRS) genannt (112, 119-121). In unserem Patientenkollektiv erlitten vier der Patienten mit erhöhtem KM-Verbrauch ein akutes Nierenversagen, davon überlebten zwei Patienten nicht. Es konnte allerdings kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Eine weitere mögliche Erklärung für den hier festgestellten Einfluss eines erhöhten KM-verbrauchs auf die 30-Tage-Mortalität ist die Tatsache, dass ein hoher KM-Verbrauch eine kompliziertere Intervention widerspiegelt. Hoher KM-Verbrauch im untersuchten Patientenkollektiv war mit einer überdurchschnittlich langen Interventionsdauer und gehäuft mit Nachdilatationen des Stentgerüsts assoziiert.

5.3.2 Einflussfaktoren auf die 30-Tage-MACCE-Rate

Mittels TEE wurde ein mittlerer Aortenklappenannulus von 22.7 ± 3.4 (16.0 - 30.0) mm ermittelt. Ein Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm fand sich bei 19 (27.1 %) von insgesamt 70 Patienten. Die noch geringere Patientenzahl und die stark vom Untersucher abhängige Diagnostik bedeuten eine gewisse Einschränkung in der Allgemeingültigkeit dieser Ergebnisse, auch wenn die TEE die Methode der Wahl zur Bestimmung des Annulusdiameters darstellt (31). Unter den Patienten mit Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm betrug die MACCE-Rate 52.6 %. Den überwiegenden Anteil der MACCE, die unter den Patienten mit Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm auftraten, machten Schlaganfälle aus. Bei sechs Patienten ereignete sich innerhalb der ersten 48 Stunden ein Apoplex und ein weiterer trat innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI auf. Alle diese Patienten hatten einen Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm, bis auf ein Patienten, bei dem dieser nicht mittels TEE bestimmt wurde. Nach statistischer Prüfung lässt sich sagen, dass Patienten im untersuchten Patientenkollektiv mit Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm signifikant ($p < 0.001$) häufiger einen Schlaganfall innerhalb der ersten 30 Tage erlitten. Diese Beobachtung führt zur Überlegung, dass möglicherweise das Verhältnis zwischen Aortenklappenannulusdiameter und CoreValve-Prothesengröße entscheidend ist, weil bei kleinem Annulus und verhältnismäßig großer Prothese größere Kräfte auf das umliegende Gewebe wirken.

Dies wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft, indem der Quotient *Aortenklappenannulusdiameter in mm / verwendetes CoreValve-Modell in mm* erstellt wurde. Ein kleinerer Quotient bedeutete somit, dass im Verhältnis zum Aortenklappenannulus die Prothese relativ groß war. Es stellte sich heraus, dass in der Gruppe mit Quotienten ≤ 0.79 (0.79 entspricht dem Median des Quotienten der Gesamtpopulation) von ein Schlaganfall signifikant häufiger auftrat ($p = 0.010$). Während und nach TAVI treten vermehrt, auch nicht klinisch bemerkbare, zerebrale Embolisationen auf (122, 123). Diese sind bei Manipulation im verkalkten Aortenbogen, bei der Valvuloplastie der stenosierten Klappe, aber auch bei neuauftretendem Vorhofflimmern nach TAVI denkbar (124, 125). Auf welche Weise ein kleiner Aortenklappenannulus die Embolisation und somit die Schlaganfallhäufigkeit beeinflusst, ist anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nicht eindeutig zu klären, sollte aber in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden. Bei einem Patienten mit Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm kam es zu einer Annulusperforation. Auch hier wäre ein Zusammenhang zwischen der Perforation und einem kleinen Annulus denkbar. Tamburino et al. beschreiben, dass ein größerer Aortenklappenannulus vermehrt unter den innerhalb der ersten 30 Tage verstorbenen Patienten zu finden war (22.6 ± 2.2 mm vs. 22.1 ± 2.1 mm). Es wurde allerdings auch nur eine sehr geringe Rate an periprozeduralen Schlaganfällen (1.2 %) beobachtet und diese sowie die MACCE-Rate auch nicht hinsichtlich eines Einflusses durch die Aortenklappenannulusgröße untersucht (83). In kürzlich veröffentlichter Literatur ist zu finden, dass auch ein Zusammenhang zwischen Aortenannulusgröße und periprothetischer Regurgitation bestehe. Bei verhältnismäßig großen Prothesen zum Aortenklappenannulus ist das Auftreten von Regurgitation weniger wahrscheinlich (126). Möglicherweise steht somit das Vermeiden von zerebrovaskulären Ereignissen im Konflikt mit dem Vermeiden von großen periprothetischen Regurgitationen.

Chronische Niereninsuffizienz wurde als weiterer Parameter mit signifikantem Einfluss auf die MACCE-Rate ermittelt. Neben dem oben diskutierten Einfluss reduzierter GFR auf das Entstehen eines akuten Nierenversagens werden weitere Sachverhalte mit chronischer Niereninsuffizienz in Verbindung gebracht. Es scheint mittlerweile erwiesen, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, auch jene, die noch nicht dialysepflichtig sind, im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität haben (127). Ob dies auch auf die TAVI-Patienten zutrifft, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine erhöhte 30-Tage-Mortalitätsrate wurde unter den chronisch niereninsuffizienten Patienten unseres Patientenkollektivs zwar beobachtet, diese war jedoch nicht signifikant. Unter Hinzunahme der auch nicht zum Tode führenden kardiovaskulären Ereignisse innerhalb der ersten 30-Tage (MACCE) stellte sich allerdings ein signifikanter Einfluss dar. In den Arbeiten von Tamburino et al. und Rodes-Cabau et al. wurde jeweils chronische Niereninsuffizienz als univariater Prädiktor ermittelt. In den multivariaten Analysen wurde diese Variable allerdings nicht in die Modelle aufgenommen (83, 86). Außerdem wurde chronische Niereninsuffizienz bei Ussia et al. als univariater und bei Nuis et al. als multivariater Prädiktor für die Gesamtmortalität ermittelt (84, 113). Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv war chronische Niereninsuffizienz zusätzlich ein Prädiktor für den kombinierten Endpunkt. Eine besondere prognostische Rolle der chronischen Niereninsuffizienz ist somit wahrscheinlich, auch wenn eine aktuelle Studie von Wessely et al. keinen signifikanten Einfluss chronischer Niereninsuffizienz auf die 30-Tage-Mortalität fand (112). Größere

Studien mit gezielter Untersuchung des prognostischen Einflusses von chronischer Niereninsuffizienz auf perioperative Ereignisse und auf das Langzeit-Follow-Up sind erforderlich, um diesen Sachverhalt abschließend zu klären. Interessanterweise stellten mehrere Studien fest, dass sich die GFR bei der vermehrten Anzahl der Patienten nach TAVI verbesserte (119, 121). Außerdem wurde ein erhöhter KM-Verbrauch als signifikanter Einflussparameter auf die 30-Tage-MACCE-Rate beobachtet. Wie schon oben unter 5.31 ausgeführt, führt vermutlich eine größere KM-Dosis zu akuten Nierenversagen und einer erhöhten Mortalität. Ein hoher KM-Verbrauch spiegelt aber ebenso eine kompliziertere und längere Intervention wider, somit muss die Einschränkung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe nicht die einzige Ursache für eine erhöhte MACCE-Rate bei hoher KM-Dosis sein.

Bei Patienten mit niedrigem BMI, d.h. $\text{BMI} \leq 23 \text{ kg/m}^2$, traten signifikant häufiger MACCE innerhalb der ersten 30-Tage auf. In der Literatur wurde ein negativer Einfluss von niedrigem BMI auf die 30-Tage-Mortalität nach TAVI beschrieben (128). Turrentine et al. beschrieben kürzlich ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko nach allgemein- und gefäßchirurgischen Eingriffen der Patienten mit niedrigem BMI. Die ermittelte Schwelle lag interessanterweise bei einem BMI von 23.1 kg/m^2 (129), also bei dem Niveau, welches in der vorliegenden Arbeit für den Einfluss auf die 30-Tage-MACCE-Rate ermittelt wurde. Die 30-Tage-Mortalitätsrate unter den Patienten mit niedrigem BMI war in dem hier untersuchten Patientenkollektiv zwar höher als bei denen mit höherem BMI, jedoch stellte sich kein signifikanter Unterschied heraus. Wahrscheinlich lag es an der geringen Anzahl an Ereignissen und dem kleinen Patientenkollektiv, dass hier kein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Es ist jedoch naheliegend, dass auch ein Einfluss auf die Mortalitätsrate existiert, wenn niedriger BMI mit einer erhöhten Komplikationsrate nach einem operativen oder interventionellen Eingriff einhergeht. Im 2-Jahres-FU der PARTNER-Studie wurde für einen niedrigen BMI ein prognostischer Einfluss auf die Gesamtmortalität nachgewiesen (79). Der BMI sollte somit größere Wertschätzung bei der Beurteilung des Mortalitäts- und Komplikationsrisikos eines TAVI-Patienten genießen.

Der tendenziell signifikante Unterschied beim Vergleich der 30-Tage-MACCE-Raten bezüglich des Geschlechts ist wahrscheinlich teils durch ein signifikant häufigeres Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz bei den weiblichen Patienten bedingt. Außerdem war der ermittelte STS-Score unter den weiblichen Patienten signifikant höher als unter den männlichen. Darüber hinaus war bei Frauen signifikant häufiger eine Leistenrevision notwendig. Der Aortenklappenanulus war außerdem bei den weiblichen Patienten tendenziell signifikant kleiner. Es ist somit wahrscheinlich, dass, wie in einer Arbeit von Koch et al. über den Einfluss des weiblichen Geschlechts auf das Kurzzeit- und Langzeitüberleben nach CABG beschrieben (130), auch in unserem Patientenkollektiv nicht das Geschlecht an sich, sondern die Konstellation an Risikofaktoren das 30-Tage-Outcome beeinflusst.

5.3.3 Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität und die Spätmortalität

Der schon oben beschriebene Einfluss auf die Frühereignisse war vor allem der Grund, warum intra-prozedurales Kammerflimmern und Reanimation und Aortenklappenanulusgröße sich als prognostische Parameter für die Gesamtmortalität darstellten. Bei der alleinigen Betrachtung der Spätereignisse wurde

für diese Variablen kein prognostischer Einfluss festgestellt. Es ereigneten sich zwei Todesfälle jenseits der ersten 30 Tage nach TAVI unter den Patienten mit Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm. Einer dieser Patienten verstarb an kardiopulmonaler Dekompensation und ein weiterer an einem plötzlichen Tod unklarer Ursache.

Weder in der vorliegenden Arbeit noch in den Vergleichsstudien wurde ein prognostischer Einfluss der Risikoscores auf die perioperative Mortalität nachgewiesen. Jedoch wurde der STS-Score in unserem Patientenkollektiv als univariater Prädiktor für Gesamtmortalität identifiziert. Dieser prognostische Einfluss kam vor allem durch den Einfluss auf die späten Todesfälle zustande, d.h. jenseits der ersten 30 Tage nach TAVI. Dies bestätigte sich in der Prädiktorenanalyse für die Spätmortalität, in welcher der STS-Score als unabhängiger Prädiktor bestimmt wurde. Für den logEuroSCORE und den EuroSCORE II wurden in unserem Patientenkollektiv lediglich ein tendenziell signifikanter prognostischer Einfluss auf die Spätmortalität ermittelt. In den Arbeiten von Nuis et al. und Rodes-Cabau et al. erwies sich der STS-Score als univariater bzw. multivariater Prädiktor auf die Gesamtmortalität (86, 113). Fraccaro et al. beschreiben in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit einen signifikanten Einfluss des logEuroSCORE auf die Spätmortalität (131) und Gilard et al. einen signifikanten Einfluss des logEuroSCORE auf die Gesamtmortalität (64). In einer von Buellesfeld et al. 2011 veröffentlichten Arbeit wurde das Patientenkollektiv von zwei unabhängigen Herzchirurgen, basierend auf dem logEuroSCORE und klinischen Basisdaten in Risikogruppen, eingeteilt. Die Risikogruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich ihres 30-Tage-Outcomes, jedoch wirkte sich hohes operatives Risiko negativ auf die Langzeitmortalität aus (85). Tamburino et al. stellten in seiner Arbeit weder einen prognostischen Einfluss auf die Frühmortalität noch auf die Spät- oder Gesamtmortalität fest (83). Die Ergebnisse bezüglich der prognostischen Einflüsse des EuroSCORE auf Spät- und Gesamtmortalität sind somit nicht ganz so konstant wie die des STS-Scores. Möglicherweise ist dies der differenzierteren Betrachtung von Komorbiditäten durch den STS-Score geschuldet. Lebreton et al. beschrieben in ihrer Arbeit von 2011 zum EuroSCORE II (aktuelle Version des EuroSCORE; in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet), dass der logEuroSCORE zu viele Freiheiten für unterschiedliche Interpretationen zulasse und so verschiedene Herzchirurgen beim selben Patienten zu unterschiedlich hohen Scores kämen (104). Diese Beobachtung könnte sich möglicherweise auch auf den prognostischen Wert des logEuroSCORE für das Langzeitüberleben auswirken. Der prognostische Einfluss des STS-Scores und der wenn auch weniger stark ausgeprägte Einfluss des logEuroSCORE bzw. des EuroSCORE II auf das Langzeitüberleben kann in Zukunft möglicherweise für eine generelle Langzeitprognoseabschätzung der TAVI-Patienten dienlich sein.

Weiterhin wurde eine niedrige LV-Ejektionsfraktion als univariater und Z.n. Myokardinfarkt als multivariater Prädiktoren für die Spätmortalität ermittelt. Unter den Patienten mit niedrigerer LV-Ejektionsfraktion sowie unter denen mit Z.n. nach Myokardinfarkt, welche im poststationären Verlauf verstarben, überwogen leicht die kardiovaskulären Todesursachen. Einen signifikanten Einfluss einer niedrigen LV-Ejektionsfraktion auf die Spätmortalität stellten kürzlich auch Fraccaro et al. fest (131). Aber auch die Frühmortalität wurde in der obigen Studie entsprechend beeinflusst. Dennoch kann die

TAVI durchaus bei Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion angewendet werden, weil sich die Prognose auch der Patienten mit schlechter LV-Funktion durch die TAVI verbessert (131).

Als unabhängiger Prädiktor stellte sich eine LV-Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ bei Tamburino et al. ausschließlich für die 30-Tage-Mortalität und nicht für die Gesamt- oder Spätmortalität heraus (83). Eine 2011 veröffentlichte Studie über prognostische Faktoren nach chirurgischen AKE beschrieb, dass bei Z.n. Myokardinfarkt das Langzeitüberleben der Patienten reduziert ist (132). Ebenso ist eine negative Beeinflussung des Kurz- und Langzeitüberlebens nach TAVI durch bereits infarziertes und vernarbtes Myokard bei Z.n. Myokardinfarkt denkbar. In den veröffentlichten TAVI-Studien wird dies jedoch nicht beschrieben bzw. zeichnet sich kein signifikanter prognostischer Einfluss ab (82, 83, 86).

Außerdem wurde eine negative Auswirkung paravalvulärer Regurgitationen auf das Langzeitüberleben beschrieben (64, 79, 83). Die Daten des hier untersuchten Patientenkollektivs konnten den beschriebenen prognostischen Einfluss der periprothetischen Regurgitation bzw. eines höheren Aortenklappeninsuffizienzgrad nach TAVI nicht bestätigen. Möglicherweise ist zum einen eine sehr geringe Rate an höhergradigen Aorteninsuffizienzen post-TAVI und das relativ kleine Patientenkollektiv dafür verantwortlich.

5.3.4 Einflussfaktoren auf den kombinierten Endpunkt

In der univariaten Analyse zur Ermittlung von Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt ergaben sich ein signifikanter Einfluss bei intraprozeduralem Kammerflimmern, chronischer Niereninsuffizienz, intraprozeduraler Reanimation, Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm und Z.n. Myokardinfarkt. Als unabhängige Prädiktoren verblieben nach der multivariaten Analyse chronische Niereninsuffizienz und intraprozedurales Kammerflimmern. Der prognostische Einfluss von Kammerflimmern, Reanimation und der Aortenklappenanulusgröße kam hier vor allem durch den Einfluss auf die frühen Todesfälle zustande. Außerdem traten unter den Patienten mit kleinem Aortenklappenanulus häufiger kardiovaskuläre Todesfälle auf. Hingegen war unter den Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt die Wahrscheinlichkeit größer, sowohl an einem kardiovaskulären Tod zu versterben als auch wegen Dekompensation rehospitalisiert zu werden. Es wäre denkbar, dass ischämisch vorgeschädigtes Myokard ursächlich für Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Todesfälle ist und dieser Zusammenhang wie oben beschrieben zu einem reduzierten Langzeitüberleben führt.

Der mögliche Einfluss reduzierter GFR auf die perioperativen Todesfälle wurde oben bereits diskutiert. Außerdem wurden die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz tendenziell signifikant häufiger in der Nachbeobachtungszeit rehospitalisiert. Ein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und kardiopulmonaler Dekompensation scheint plausibel. Es wird eine gegenseitige negative Beeinflussung chronischer Niereninsuffizienz und chronischer Herzinsuffizienz beschrieben, welche so wohl zu akuten Nierenversagen als auch zu akuten kardialen Dekompensationen führen kann (133-135). In einer 2009 veröffentlichten Studie von Hamaguchi et al. wird festgestellt, dass bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Risiko für die Gesamtmortalität, für kardiovaskuläre Ereignisse und für eine Rehospitalisation aufgrund von akuter Verschlechterung der Herzinsuffizienz steigt, wenn eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate vorliegt (136). Auch im hier untersuchten Patien-

tenkollektiv wurde ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Todesfällen unter den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beobachtet. Insgesamt hatten von den 11 Patienten mit kardiovaskulärer Todesursache neun eine chronische Niereninsuffizienz bzw. waren unter den fünf kardiovaskulären Todesfällen jenseits der ersten 30 Tage nach TAVI vier Patienten betroffen. Diese letzte Beobachtung ist allerdings statistisch nicht signifikant. Dennoch sprechen die Ergebnisse des hier untersuchten Patientenkollektivs möglicherweise dafür, dass die Aussage von Hamaguchi et al. zumindest zum Teil auch auf symptomatische Hochrisikopatienten nach TAVI zutrifft. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz würden somit nicht so sehr von der TAVI profitieren wie Patienten ohne größere Einschränkung der GFR, weil sie ein 2.9-fach erhöhtes Risiko haben, perioperativ oder jenseits der ersten 30 Tage nach TAVI an einem kardiovaskulären Tod zu sterben bzw. aufgrund von kardiopulmonaler Dekompensation rehospitalisiert zu werden (kombinierter Endpunkt).

5.4 Schlussfolgerungen

Trotz größtenteils höheren Risikoscores, stärker eingeschränkter Nierenfunktion und niedrigerer linksventrikulärer Ejektionsfraktion im Vergleich mit der Literatur wurden mit dem untersuchten Patientenkollektiv der Rostocker Uniklinik ein sehr gutes 30-Tage-Outcome und sehr gute Langzeitergebnisse erzielt, die auf dem Niveau der bisher veröffentlichten Ergebnisse liegen. Somit dient diese Arbeit als weiterer Beleg für eine relativ komplikationsarme und auch im Langzeitfollow-Up gut funktionierende interventionelle Technik, die sich in der Veränderung hin zu niedrigeren NYHA-Stadien und einer günstigen Entwicklung echokardiographischer Parameter zeigt. Das Patientenkollektiv ist bezüglich Komorbiditäten und Risikoprofil nicht gänzlich deckungsgleich mit den in bisher veröffentlichten Studien. Es scheint jedoch gut geeignet, um nach entsprechenden Analysen allgemeingültige Aussagen zu möglichen prognostischen Einflussfaktoren auf das 30-Tage-Outcome und das Langzeitüberleben nach TAVI machen zu können. Allerdings handelt es sich um eine relativ kleines Patientenkollektiv und somit sollten die Ergebnisse an größeren Kollektiven überprüft werden. Die bisher veröffentlichten Studien (*Tabelle 18-20* des Anhangs) identifizierten teils unterschiedliche Prädiktoren auf die jeweiligen Endpunkte. Dennoch lässt sich ein erster Trend ableiten, weil einzelne Prädiktoren für Früh-, Spät- und Gesamtereignisse nach TAVI in den Studien der Vergleichsliteratur und in dieser Arbeit wiederholt auftreten und Vergleiche zulassen. Bei differenzierter Untersuchung ergab sich, dass chirurgische Leistenrevision die Frühmortalität beeinflusst; pulmonalarterielle Hypertonie, Konversion zum chirurgischen AKE und niedriger BMI mit erhöhter Früh- und Gesamtmortalität; und hoher STS-Score, hoher logEuroSCORE, chronische Niereninsuffizienz und periprothetische Regurgitation mit erhöhter Gesamt- und Spätmortalität einherging. Die übrigen ermittelten Prädiktoren tauchten ausschließlich in einer der Analysen auf, sollten jedoch auch nicht vernachlässigt werden. In den Prädiktorenanalysen der bisher veröffentlichten Literatur werden speziell der kardiovaskuläre Tod und die Rehospitalisationsrate aufgrund von kardiopulmonaler Dekompensation, beide enthalten im kombinierten Endpunkt, nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Arbeit wurde dem nachgegangen und u.a. ein prognostischer Einfluss von chronischer Niereninsuffizienz auf die Rehospitalisationsrate aufgrund von kardiopulmonaler Dekompensation nachgewiesen. Um die Patienten besser zu selektieren, die

auch langfristig von der TAVI profitieren, sollte auch in Prädiktorenanalysen zukünftiger Studien die Rehospitalisationsrate und die kardiovaskuläre Mortalität Berücksichtigung finden. Außerdem bestätigt diese Arbeit die mangelnde Aussagekraft des logEuroSCORE und des STS-Scores bezüglich der perioperativen Mortalität nach TAVI. Eine etwas genauere Schätzung ließ der EuroSCORE II zu, jedoch war die perioperative Mortalitätsrate unter den Patienten mit EuroSCORE II > 10 im Vergleich zu denen mit niedrigerem Score nicht signifikant höher. Weder die vorliegende Arbeit noch bisher veröffentlichte Prädiktorenanalysen konnten einen prognostischen Einfluss der Risikoscores auf die 30-Tage-Mortalität nach TAVI nachweisen. Ob der prognostische Einfluss des STS-Scores und wahrscheinlich auch des logEuroSCORE und des EuroSCORE II auf das Langzeitüberleben möglicherweise für eine generelle Langprognoseabschätzung der TAVI-Patienten dienlich sein kann, sollte gezielt überprüft werden. Der in dieser Arbeit festgestellte Einfluss eines kleinen Aortenklappenannulus bzw. eines ungünstigen Verhältnisses zwischen Aortenklappenannulusdiameter und CoreValve-Prothesengröße auf die Apoplexrate und somit auf die MACCE-Rate sollte in größeren Registern kontrolliert werden. Die Prädiktorenanalysen dieser Arbeit und die der bereits veröffentlichten Literatur sollten als Grundlagen für größere gezieltere Studien ausgewählt werden, um Prädiktoren und deren Bedeutsamkeit für die verschiedenen Endpunkte aufzudecken und möglicherweise einen speziell auf die TAVI abgezielten Risikoscore zu entwickeln. Wichtig erscheint hier die separate Betrachtung von Kurz- und Langzeitereignissen, weil sich der prognostische Einfluss der bisher ermittelten Prädiktoren zum Teil nur auf einen Endpunkt beschränkt. Außerdem sollte versucht werden, Ursachen für das Auftreten intraprozeduraler Komplikationen mit prädiktiver Bedeutung zu finden.

6 Zusammenfassung

Die degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung des älteren Menschen und stellt die zweithäufigste Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff dar (20). Nach Symptombeginn ist das Überleben ohne adäquate Therapie auf wenige Monate bis Jahre reduziert (3). Nach dem derzeitigen Forschungsstand können eine medikamentöse Therapie und die Ballonvalvuloplastie die Progression der Erkrankung nicht aufhalten und sind nicht lebensverlängernd (4, 5, 56). Ausschließlich der Ersatz der Aortenklappe durch eine entsprechende Prothese stellt eine adäquate Therapie dieser Patienten dar. Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) ist ein langjährig erprobtes Verfahren und bleibt der Goldstandard für die Therapie einer symptomatischen AS. Es werden perioperative Mortalitätsraten von 3.3 - 3.9 % (44) und 3-Jahres-Überlebensraten von mehr als 80 % angegeben (45, 46). Für betagte Hochrisikopatienten mit ausgeprägter Komorbidität ist das perioperative Risiko deutlich höher und ein chirurgischer AKE in einigen Fällen kontraindiziert. Mit der perkutanen kathetergestützten Aortenklappenimplantation steht seit wenigen Jahren diesem Hochrisikopatientenkollektiv eine weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Die TAVI (*engl.* transcatheter aortic valve implantation = TAVI) wurde 2002 von Cribier et al. das erste Mal am Menschen durchgeführt (7). In den Folgejahren etablierte sie sich zu einem anerkannten Verfahren zur Behandlung von Patienten mit schwergradiger, symptomatischer AS mit Kontraindikationen für den chirurgischen AKE. In der PARTNER-Studie, einer großen randomisierten Studie zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen bei symptomatischer, schwergradiger AS, wurde bei inoperablen Hochrisiko-Patienten eine Überlegenheit der TAVI gegenüber der medikamentösen Standardtherapie beschrieben (Kohorte B) (9). Eine weiterer Arm dieser Studie (Kohorte A) befasste sich mit dem Vergleich des konventionellen, chirurgischen AKE mit der TAVI. Hier zeigte sich, dass ältere Patienten mit schwergradiger AS und einem hohen Operationsrisiko erfolgreich interventionell therapiert werden konnten und beide Verfahren bezüglich der 1-Jahres-Mortalität als gleichwertig einzuschätzen sind (8). Auch nach zwei Jahren Follow-Up waren die Ergebnisse mit TAVI der Standardtherapie deutlich überlegen bzw. dem chirurgischen AKE ebenbürtig (79, 80). Die Ausweitung der TAVI auf Patienten mit niedrigem oder moderatem operativen Risiko wird kritisch diskutiert. In jedem Fall ist jedoch eine bessere Patientenselektion nötig, um die Komplikations- und Mortalitätsraten nach TAVI weiter zu senken, denn die bisher zur Verfügung stehenden operativen Risikoscores stellen im Hinblick auf die TAVI ein unzureichendes Werkzeug dar. Die Identifikation von prognoserelevanten Faktoren ist hierfür essentiell.

Die Resultate von 101 konsekutiven Patienten, die transfemoral mit der dritten Generation der selbstexpandierenden CoreValveTM-Prothese am Universitätsklinikum Rostock therapiert wurden, wurden analysiert und im Rahmen aktueller Literatur diskutiert. Bei den Patienten handelte es sich um Hochrisikopatienten mit schwergradiger, symptomatischer AS mit einem mittleren Alter von 81.2 ± 6.0 (55.0 - 94.0) Jahren, einem logEuroSCORE von 26.4 ± 17.0 (3.5 - 77.3) %, einem EuroSCORE II von 10.0 ± 8.6 (1.2 - 48.5) % und einem STS-Score von 7.5 ± 5.0 (1.2 - 27.6) %. Es wurde zu 99.0 % eine technisch erfolgreiche Prozedur durchgeführt. Die 30-Tage-Mortalitätsrate betrug 9.9% und die 30-Tage-MACCE-Rate 22.8 %. Mit der Kaplan-Meier-Funktion wurden 1-Jahres-Mortalitätsraten (alle Todesfäl-

le jedweder Ursache) von 21.8 %, kardiovaskuläre 1-Jahres-Mortalitätsraten von 9.5 % und eine 1-Jahres-Rate des kombinierten Endpunkts (alle Todesfälle der ersten 30 Tage, alle kardiovaskulären Todesfälle und alle stationären Aufnahmen aufgrund von erneuter kardiopulmonaler Dekompensation) von 25.2 % ermittelt. Die Kurz- und Langzeitergebnisse des hier untersuchten Patientenkollektivs fügen sich sehr gut in den Rahmen der in vergleichbaren Studien veröffentlichten Daten ein, obwohl für unsere Patienten das perioperative Risiko größtenteils höher eingeschätzt wurde. Auch mit der vorliegenden Arbeit kann die TAVI als eine vergleichsweise komplikationsarme und hinsichtlich der langfristigen Erfolge gut funktionierende interventionelle Technik bestätigt werden, welche sich in dem nachgewiesenen Trend zu niedrigeren NYHA-Stadien und einer positiven Entwicklung echokardiographischer Parameter niederschlägt. Es wurde eine umfassende Prädiktoranalyse durchgeführt. Dabei wurde ein univariater sowie ein multivariater Ansatz verfolgt. Als unabhängiger Prädiktor der 30-Tage-Mortalität konnte die chirurgische Leistenrevision (Odds-Ratio (OR) 7.3; 95%iges Konfidenzintervall (KI) 1.7 - 32.1; $p = 0.009$) ermittelt werden. Als unabhängige Prädiktoren der 30-Tage-MACCE-Rate stellten sich Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm (OR 6.0; 95%iges KI 1.8 - 19.3; $p = 0.003$), Kontrastmittelverbrauch > 111.0 ml (OR 3.9; 95%iges KI 1.3 - 11.4; $p = 0.015$), chronische Niereninsuffizienz (OR 4.4; 95%iges KI 1.4 - 14.4; $p = 0.014$) und BMI ≤ 23 kg/m² (OR 4.3; 95%iges KI 1.2 - 14.9; $p = 0.023$) heraus. Als Prädiktoren für die Gesamtmortalität (alle Todesfälle jedweder Ursache) wurden Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm (Hazard-Ratio (HR) 3.6; 95%iges KI 1.2-10.9; $p = 0.021$) und intraprozedurales Kammerflimmern (HR 7.7; 95%iges KI 2.2 - 26.9; $p = 0.001$) ermittelt. Für den kombinierten Endpunkt ließen sich als unabhängige Prädiktoren intraprozedurales Kammerflimmern (HR 3.7; 95%iges KI 1.1-12.9; $p = 0.023$) und chronische Niereninsuffizienz (HR 2.9; 95%iges KI 1.1-7.8; $p = 0.037$) bestimmen. Als unabhängige Prädiktoren für die Spätmortalität (Todesfälle jedweder Ursache der Überlebenden der ersten 30 Tage) ergaben sich STS-Score > 6.1 % (HR 10.1; 95%iges KI 1.3-80.2; $p = 0.028$) und Z.n. Myokardinfarkt (HR 3.8; 95%iges KI 1.1-13.4; $p = 0.041$). Unter Hinzunahme der Ergebnisse der bisher veröffentlichten Prädiktorenanalysen konnte man einen ersten Trend hin zu bestimmten prognoserelevanten Faktoren ableiten. Bei differenzierterer Untersuchung ergab sich, dass chirurgische Leistenrevision die Frühmortalität beeinflusst, pulmonalerarterielle Hypertonie, Konversion zum chirurgischen AKE und niedriger BMI mit erhöhter Früh- und Gesamtmortalität und hoher STS-Score, hoher logEuroSCORE, chronische Niereninsuffizienz und periprothetische Regurgitation mit erhöhter Gesamt- und Spätmortalität einherging.

7 Thesen

1. Die degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung des älteren Menschen und hat nach Symptombeginn eine infauste Prognose.
2. Die alten, komorbiden Patienten mit symptomatischer, hochgradiger AS sind mit zunehmender Häufigkeit Hochrisikopatienten für den konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE).
3. Die medikamentöse Therapie und auch die Valvuloplastie der AS können die Progression der Erkrankung nicht aufhalten und sind nicht lebensverlängernd.
4. Im Jahr 2002 wurde von Cribier et al. das erste Mal eine TAVI (transcatheter aortic valve implantation) am Menschen durchgeführt. In den Folgejahren etablierte sie sich zu einem anerkannten Verfahren zur Behandlung von Patienten mit schwergradiger, symptomatischer AS mit Kontraindikationen für den chirurgischen AKE.
5. Die Arme der PARTNER-Studie wiesen einen Vorteil im Überleben von inoperablen Patienten nach TAVI (Kohorte B) im Gegensatz zur Standardtherapie, bestehend aus medikamentöser Therapie und Valvuloplastie, bzw. bei Hochrisikopatienten eine Ebenbürtigkeit gegenüber dem chirurgischen AKE (Kohorte A) nach.
6. Die Kurz- und Langzeitergebnisse nach TAVI der 101 Hochrisikopatienten mit symptomatischer schwergradiger AS am Universitätsklinikum Rostock bestätigen eine relativ komplikationsarme und gut funktionierende interventionelle Technik, die sich in geringen Mortalitäts- bzw. hohen Überlebensraten, in der Veränderung hin zu niedrigeren NYHA-Stadien und einer günstigen Entwicklung echokardiographischer Parameter zeigt.
7. Die bei herzchirurgischen Eingriffen verwendeten Risikoscores, der logEuroSCORE, der STS-Score und der 2011 eingeführte EuroSCORE II, weisen eine mangelnde Aussagekraft bezüglich der perioperativen Mortalität nach TAVI auf; somit ist mit diesen keine gezielte Patientenselektion möglich.
8. Für eine weitere Reduktion von Komplikations- und Mortalitätsraten ist eine Detektion von prognostischen Einflussfaktoren essentiell, um eine bessere Patientenselektion zu gewährleisten.
9. In einer umfassenden Prädiktorenanalyse konnten sowohl Begleiterkrankungen, anatomische Bedingungen als auch intraprozedurale Komplikationen mit prognostischem Einfluss auf Früh-, Gesamt- und Spätereignisse gefunden werden.

10. Folgende Faktoren haben einen prognostischen Wert für das Überleben nach TAVI: periprotetische Regurgitation, chirurgische Leistenrevision bzw. schwerwiegende Zugangsgefäßkomplikationen, chronische Niereninsuffizienz, pulmonalarterielle Hypertonie, hoher STS-Score, hoher logEuroSCORE, Konversion zum chirurgischen AKE und niedriger BMI.

11. Es bedarf noch zukünftiger Studien, um allgemeingültigere Aussagen bezüglich Prädiktoren nach TAVI zu treffen. Hierbei sollte eine differenziertere Betrachtung der jeweiligen Endpunkte, insbesondere die genaue Differenzierung zwischen Früh- und Spätereignissen, erfolgen.

8 Literaturverzeichnis

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43. Epub 2003/07/02.
2. Al-Attar N, Nataf P. Development of aortic valve implantation. *Herz*. 2009;34(5):367-73. Epub 2009/08/28.
3. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(6):2111-5. Epub 2006/11/28.
4. Ngo DT, Sverdllov AL, Horowitz JD. Prevention of aortic valve stenosis: A realistic therapeutic target? *Pharmacology & therapeutics*. 2012. Epub 2012/04/21.
5. Salas MJ, Santana O, Escolar E, Lamas GA. Medical therapy for calcific aortic stenosis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2012;17(2):133-8. Epub 2011/08/11.
6. Erbel R, Jakob HG. [Current status for interventional and surgical aortic valve implantation]. *Herz*. 2009;34(5):339-42. Epub 2009/08/28. Aktueller Stand der interventionellen und chirurgischen Aortenklappenimplantation.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8. Epub 2002/12/11.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2011;364(23):2187-98. Epub 2011/06/07.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010;363(17):1597-607. Epub 2010/10/22.
10. Schiebeler TH. Anatomie - Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen; 8. Auflage. Springer-Verlag. 2002:519.
11. Silbernagl S. Physiologie; 5. Auflage. Georg Thieme Verlag. 2005:138.
12. Kaden JJ. [Pathogenesis of calcific aortic valve stenosis]. *Herz*. 2006;31(7):620-8. Epub 2006/10/31. Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose.
13. Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2007;8th ed.(Part VIII, Chapter 62, AORTIC STENOSIS):1625-33.
14. Yener N, Oktar GL, Erer D, Yardimci MM, Yener A. Bicuspid aortic valve. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2002;8(5):264-7. Epub 2002/12/11.
15. Franke A, Kuhl HP. [Diagnosis and assessment of severity of aortic valve stenosis]. *Herz*. 2006;31(7):644-9. Epub 2006/10/31. Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenstenose.
16. Davies SW, Gershlick AH, Balcon R. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *European heart journal*. 1991;12(1):10-4. Epub 1991/01/01.

17. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26. Epub 2005/06/22.
18. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):630-4. Epub 1997/03/01.
19. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(5):1220-5. Epub 1993/04/01.
20. Koos R, Brandenburg V, Ketteler M, Kuhl HP. [Prevalence and pathogenesis of aortic valve calcifications]. *Herz*. 2006;31(7):629-34. Epub 2006/10/31. Prävalenz und Pathogenese von Aortenklappenkalzifikationen.
21. Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(7):1211-7. Epub 2003/04/08.
22. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekrasz M, McConnell JP, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation*. 2002;105(22):2660-5. Epub 2002/06/05.
23. Sawhney N, Hassankhani A, Greenberg BH. Calcific aortic stenosis in the elderly: a brief overview. *The American journal of geriatric cardiology*. 2003;12(3):178-82. Epub 2003/05/07.
24. Vaz A, Correia A, Martins B, Capelo J, Ferreira P, Henriques P, et al. Heyde syndrome--the link between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2010;29(2):309-14. Epub 2010/06/16.
25. Gohlke-Barwolf C. [Which asymptomatic patient with severe aortic valve stenosis should be treated surgically?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131(14):767-9. Epub 2006/04/06. Welcher asymptomatische Patient mit schwerer Aortenklappenstenose sollte operiert werden?
26. Malyar NM, Schlosser T, Buck T, Erbel R. Using cardiac magnetic resonance tomography for assessment of aortic valve area in aortic valve stenosis. *Herz*. 2006;31(7):650-7. Epub 2006/10/31.
27. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Archives of internal medicine*. 2002;162(20):2345-7. Epub 2002/11/07.
28. Baumgartner H. [Asymptomatic aortic stenosis. When to operate, when to follow?]. *Herz*. 2006;31(7):664-9. Epub 2006/10/31. Asymptomatische Aortenstenose. Wann soll man operieren? Wann kann man zuwarten?
29. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Kapadia SR, Desai MY, Svensson LG. Three-dimensional imaging of the aortic valve and aortic root with computed tomography: new standards in an era of transcatheter valve repair/implantation. *European heart journal*. 2009;30(17):2079-86. Epub 2009/06/30.
30. Abdulla J, Sivertsen J, Kofoed KF, Alkadhi H, LaBounty T, Abildstrom SZ, et al. Evaluation of aortic valve stenosis by cardiac multislice computed tomography compared with echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of heart valve disease*. 2009;18(6):634-43. Epub 2010/01/27.
31. Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, et al. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Kardiologe*. 2009;3:199-206.

32. Erbel R, Sack S. [Aortic valve stenosis]. *Herz*. 2006;31(7):617-9. Epub 2006/10/31. Vitien II: Aortenklappenstenose.
33. Weber M, Hamm C. [Biomarkers for the evaluation of valvular aortic stenosis]. *Herz*. 2006;31(7):658-63. Epub 2006/10/31. Biomarker zur Abschätzung des Schweregrades der Aortenklappenstenose.
34. Moreno R, Zamorano J. New imaging techniques in the assessment of patients with aortic stenosis. *Herz*. 2002;27(3):246-53. Epub 2002/07/05.
35. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291-5. Epub 2004/09/01.
36. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1723-30. Epub 2002/11/26.
37. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(23):2389-97. Epub 2005/06/10.
38. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Archives of internal medicine*. 2005;165(8):858-62. Epub 2005/04/27.
39. Ardehali R, Leeper NJ, Wilson AM, Heidenreich PA. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality. *The Journal of heart valve disease*. 2012;21(3):337-43. Epub 2012/07/20.
40. Innasimuthu AL, Katz WE. Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography*. 2011;28(1):1-7. Epub 2010/08/04.
41. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118(15):e523-661. Epub 2008/09/30.
42. Sack S, Schofer J. [Transcatheter-based aortic valve implantation. Present and future technologies]. *Herz*. 2009;34(5):357-66. Epub 2009/08/28. Die kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese: Aktueller Stand und zukünftige Technologien.
43. Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F, et al. Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2011;59(5):259-67. Epub 2011/06/15.
44. Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, Korfer R. [Surgical management of aortic valve stenosis]. *Herz*. 2006;31(7):670-5. Epub 2006/10/31. Standardtherapie der Aortenklappenstenose. Indikation und Ergebnisse.
45. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105-10. Epub 1982/11/01.

46. Kolh P, Kerzmann A, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Cardiac surgery in octogenarians; peri-operative outcome and long-term results. *European heart journal*. 2001;22(14):1235-43. Epub 2001/07/07.
47. Kazmaier T, Köppen M. Bundesfachgruppe Herzchirurgie; AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH; Aqua-Qualitätsreport 2010. 2011:64-73.
48. Bakaeen FG, Chu D, Huh J, Carabello BA. Is an age of 80 years or greater an important predictor of short-term outcomes of isolated aortic valve replacement in veterans? *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(3):769-74. Epub 2010/08/25.
49. Thourani VH, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Mack MJ, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement in high-risk patients: a multiinstitutional study. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;91(1):49-55; discussion -6. Epub 2010/12/22.
50. Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, Leavitt BJ, Sanders JH, Dacey LJ, et al. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;77(6):1966-77. Epub 2004/06/03.
51. Bouma BJ, van den Brink RB, Zwinderman K, Cheriex EC, Hamer HH, Lie KI, et al. Which elderly patients with severe aortic stenosis benefit from surgical treatment? An aid to clinical decision making. *The Journal of heart valve disease*. 2004;13(3):374-81. Epub 2004/06/30.
52. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal*. 2005;26(24):2714-20. Epub 2005/09/06.
53. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986;1(8472):63-7. Epub 1986/01/11.
54. Pop T, Erbel R, Henrichs KJ, Todt N, Bednarczyk J, Meyer J. [Percutaneous angioplasty of the stenotic aortic valve: results, hemodynamic effects and complications]. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1988;77(6):337-45. Epub 1988/06/01. Perkutane Angioplastie der stenosierten Aortenklappe: Ergebnisse, hamodynamische Auswirkungen, Komplikationen.
55. Schneider JF, Wilson M, Gallant TE. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty for aortic stenosis in elderly patients at high risk for surgery. *Annals of internal medicine*. 1987;106(5):696-9. Epub 1987/05/01.
56. Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, Kordish I, Budeus M, Naber C, et al. [Aortic valve stenosis: from valvuloplasty to percutaneous heart valve]. *Herz*. 2006;31(7):688-93. Epub 2006/10/31. Aortenklappenstenose: von der Valvuloplastie zum perkutanen Klappenersatz.
57. Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, Naber C, Philipp S, Mohlenkamp S, et al. Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2008;97(5):288-97. Epub 2008/04/05.
58. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, Anselme F, Koning R, Soyer R, et al. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable. Immediate and mid-term results. *European heart journal*. 1995;16(8):1079-84. Epub 1995/08/01.
59. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(2):230-68. Epub 2007/01/30.

60. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European heart journal*. 1992;13(5):704-8. Epub 1992/05/01.
61. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000;356(9239):1403-5. Epub 2000/10/29.
62. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2005;66(4):465-9. Epub 2005/10/07.
63. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2005;64(3):322-6. Epub 2005/03/01.
64. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1705-15. Epub 2012/05/04.
65. Andersen HR. History of percutaneous aortic valve prosthesis. *Herz*. 2009;34(5):343-6. Epub 2009/08/28.
66. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation*. 2006;114(6):591-6. Epub 2006/08/02.
67. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Sauren B, Zickmann B, Nair D, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2008;1(3):167-75. Epub 2009/12/25.
68. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010;122(1):62-9. Epub 2010/06/23.
69. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):69-76. Epub 2007/07/03.
70. Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Schreiber C, Hutter A, Krane M, et al. Valve implantation on the beating heart: catheter-assisted surgery for aortic stenosis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(14):235-41. Epub 2009/06/24.
71. Reichenspurner H, Erdmann E. Kommentar des Deutschen Konvents der Kardiologischen und Herzchirurgischen Ordinarien zum Thema „Interventionelle Klappentherapie“. *Kardiologie*. 2011;5:372.
72. Mudra H, Sack S, Haude M, Gerckens U, Kuck K-H, Hambrecht R, et al. Strukturelle und organisatorische Voraussetzungen zur Durchführung des Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVI) Ein Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) e.V. *Kardiologie*. 2011;5:366-71.
73. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterges A, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94(8):488-509. Epub 2005/07/29. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

74. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999;16(1):9-13. Epub 1999/08/24.
75. Shanmugam G, West M, Berg G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2005;4(4):299-303. Epub 2007/08/03.
76. Hattler BG, Madia C, Johnson C, Armitage JM, Hardesty RL, Kormos RL, et al. Risk stratification using the Society of Thoracic Surgeons Program. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;58(5):1348-52. Epub 1994/11/01.
77. Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;57(1):6-7. Epub 1994/01/01.
78. Ad N, Barnett SD, Speir AM. The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2007;6(2):192-5. Epub 2007/08/03.
79. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1686-95. Epub 2012/03/27.
80. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1696-704. Epub 2012/03/27.
81. Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, Marzocchi A, Klugmann S, Maisano F, et al. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2010;3(4):359-66. Epub 2010/07/08.
82. Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, Mueller R, Sauren B, Latsios G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success--the Siegburg-Bern experience. *European heart journal*. 2010;31(8):984-91. Epub 2009/12/30.
83. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123(3):299-308. Epub 2011/01/12.
84. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Etti F, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *European heart journal*. 2012. Epub 2012/01/14.
85. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1650-7. Epub 2011/04/16.
86. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(11):1080-90. Epub 2010/01/26.
87. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *European heart journal*. 2011;32(2):198-204. Epub 2010/09/25.
88. Tamburino C, Capodanno D, Mule M, Scarabelli M, Cammalleri V, Barbanti M, et al. Procedural success and 30-day clinical outcomes after percutaneous aortic valve replacement using

current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis. *The Journal of invasive cardiology*. 2009;21(3):93-8. Epub 2009/03/05.

89. Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *European heart journal*. 2011;32(2):148-57. Epub 2010/11/16.

90. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *European heart journal*. 2011;32(2):191-7. Epub 2010/09/17.

91. Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011;12(5):762-7. Epub 2011/02/26.

92. Avanzas P, Munoz-Garcia AJ, Segura J, Pan M, Alonso-Briales JH, Lozano I, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding aortic valve prosthesis in patients with severe aortic stenosis: early experience in Spain. *Revista espanola de cardiologia*. 2010;63(2):141-8. Epub 2010/01/30.

93. Bergmann L, et al. Anästhesie bei transfemoraler und transapikaler Aortenklappenimplantation- Periinterventionelles Vorgehen und hämodynamische Beobachtungen. *Herz*. 2009;34:381-7.

94. Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, Mussardo M, Montorfano M, Maisano F, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;78(3):432-43. Epub 2011/07/28.

95. Kukucka M, Pasic M, Dreysse S, Hetzer R. Delayed subtotal coronary obstruction after transapical aortic valve implantation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011;12(1):57-60. Epub 2010/11/26.

96. Seipelt RG, Hanekop GG, Schoendube FA, Schillinger W. Heart team approach for transcatheter aortic valve implantation procedures complicated by coronary artery occlusion. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2012;14(4):431-3. Epub 2012/01/12.

97. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *European heart journal*. 2011;32(2):205-17. Epub 2011/01/11.

98. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2008;4(2):242-9. Epub 2008/12/30.

99. Covello RD, Ruggeri L, Landoni G, Guarracino F, Bignami E, Gonfalini M, et al. Transcatheter implantation of an aortic valve: anesthesiological management. *Minerva anestesologica*. 2010;76(2):100-8. Epub 2010/02/13.

100. Akin I, Kische S, Schneider H, Liebold A, Ortak J, Bansch D, et al. Surface and intracardiac ECG for discriminating conduction disorders after CoreValve implantation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011. Epub 2011/12/20.

101. Mostafa AE, Geist V, Abdel-Wahab M. Ad-hoc percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve implantation as a combined transfemoral procedure. *The Journal of invasive cardiology*. 2011;23(5):E102-5. Epub 2011/05/13.
102. Pasic M, Dreyse S, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Klein C, et al. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2012;14(4):463-8. Epub 2012/01/11.
103. Jilaihawi H, Jeilan M, Spyt T, Chin D, Logtens E, Kovac J. Early regression of left ventricular wall thickness following percutaneous aortic valve replacement with the CoreValve bioprosthesis. *The Journal of invasive cardiology*. 2009;21(4):151-5; discussion 6-8. Epub 2009/04/04.
104. Lebreton G, Merle S, Inamo J, Hennequin JL, Sanchez B, Rilos Z, et al. Limitations in the inter-observer reliability of EuroSCORE: what should change in EuroSCORE II? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;40(6):1304-8. Epub 2011/04/19.
105. Mack MJ. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: how useful? *Current cardiology reports*. 2011;13(2):107-12. Epub 2011/01/12.
106. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Moelker A, van der Boon RM, van Geuns RJ, et al. Frequency and Causes of Stroke During or After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American journal of cardiology*. 2012. Epub 2012/03/20.
107. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012. Epub 2012/03/07.
108. Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, et al. Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Herz*. 2009;34(5):398-408. Epub 2009/08/28.
109. Moreno R, Dobarro D, Lopez de Sa E, Prieto M, Morales C, Calvo Orbe L, et al. Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation*. 2009;120(5):e29-30. Epub 2009/08/05.
110. Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, Kint PP, Maugenest AM, Anderson RH, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovascular interventions*. 2008;1(3):310-6. Epub 2009/05/26.
111. Moreno R, Calvo L, Salinas P, Dobarro D, Santiago JV, Sanchez-Recalde A, et al. Causes of peri-operative mortality after transcatheter aortic valve implantation: a pooled analysis of 12 studies and 1223 patients. *The Journal of invasive cardiology*. 2011;23(5):180-4. Epub 2011/05/13.
112. Wessely M, Rau S, Lange P, Kehl K, Renz V, Schonermark U, et al. Chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve implantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012. Epub 2012/04/27.
113. Nuis RJ, Dager AE, van der Boon RM, Jaimes MC, Caicedo B, Fonseca J, et al. Patients with aortic stenosis referred for TAVI: treatment decision, in-hospital outcome and determinants of survival. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2012;20(1):16-23. Epub 2011/12/15.
114. Ussia GP, Barbanti M, Sarkar K, Aruta P, Scarabelli M, Cammalleri V, et al. Transcatheter aortic bioprosthesis dislocation: technical aspects and midterm follow-up. *EuroIntervention : journal of*

EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2012;7(11):1285-92. Epub 2012/03/22.

115. Van Mieghem NM, van der Boon RM, Nuis RJ, Schultz C, van Geuns RJ, Serruys PW, et al. Cause of death after transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2012. Epub 2012/08/14.

116. Hammerer M, Schuler J, Altenberger J, Kraus J, Prinz E, Matzinger M, et al. Rehospitalization rates after transcatheter aortic valve implantation. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012;124(1-2):45-52. Epub 2011/10/26.

117. Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J, Wood DA, Willson AB, Binder RK, et al. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(2):113-8. Epub 2012/01/10.

118. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine*. 1997;103(5):368-75. Epub 1997/12/31.

119. Kong WY, Yong G, Irish A. The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Nephrology (Carlton)*. 2012. Epub 2012/03/07.

120. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochelliere R, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European heart journal*. 2010;31(7):865-74. Epub 2009/12/29.

121. Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, et al. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(7):2175-9. Epub 2009/02/13.

122. Ghanem A, Muller A, Nahle CP, Kocurek J, Werner N, Hammerstingl C, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(14):1427-32. Epub 2010/03/02.

123. Astarci P, Glineur D, Kefer J, D'Hoore W, Renkin J, Vanoverschelde JL, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and trans-apical approaches using Edwards Sapiens valve. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;40(2):475-9. Epub 2011/01/25.

124. Kempfert J, Walther T. Interventional cardiology: Delayed stroke after TAVI-the role of new-onset AF. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9(3):129-30. Epub 2012/02/01.

125. Amat-Santos IJ, Rodes-Cabau J, Urena M, DeLarochelliere R, Doyle D, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(2):178-88. Epub 2011/12/20.

126. Buzzatti N, Maisano F, Latib A, Cioni M, Taramasso M, Mussardo M, et al. Computed tomography-based evaluation of aortic annulus, prosthesis size and impact on early residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012. Epub 2012/05/04.

127. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(7):2034-47. Epub 2006/06/02.
128. Wenaweser P, Pilgrim T, Roth N, Kadner A, Stortecky S, Kalesan B, et al. Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes. *American heart journal*. 2011;161(6):1114-24. Epub 2011/06/07.
129. Turrentine FE, Hanks JB, Schirmer BD, Stukenborg GJ. The relationship between body mass index and 30-day mortality risk, by principal surgical procedure. *Arch Surg*. 2012;147(3):236-42. Epub 2011/11/23.
130. Koch CG, Weng YS, Zhou SX, Savino JS, Mathew JP, Hsu PH, et al. Prevalence of risk factors, and not gender per se, determines short- and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2003;17(5):585-93. Epub 2003/10/28.
131. Fraccaro C, Al-Lamee R, Tarantini G, Maisano F, Napodano M, Montorfano M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe left ventricular dysfunction: immediate and mid-term results, a multicenter study. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(2):253-60. Epub 2012/04/13.
132. Ashikhmina EA, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM, 3rd, Suri RM, Park SJ, et al. Aortic valve replacement in the elderly: determinants of late outcome. *Circulation*. 2011;124(9):1070-8. Epub 2011/08/10.
133. Zhou Q, Zhao C, Xie D, Xu D, Bin J, Chen P, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC nephrology*. 2012;13:51. Epub 2012/07/04.
134. Wall BM. Cardiorenal risk factors. *The American journal of the medical sciences*. 2010;340(1):25-9. Epub 2010/07/09.
135. Artunc F, Haap M, Sayer M, Usta E, Wolf S, Weyrich P. [Heart and kidney--only together they are strong. On the cardiorenal and renocardiac syndrome. Case 5/2011]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136(18):948. Epub 2011/04/29. Herz und Nieren--nur gemeinsam sind sie stark. Über das kardiorenale und renokardiale Syndrom. Fall 5/2011.
136. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Ide T, Takeshita A, et al. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73(8):1442-7. Epub 2009/06/13.

9 Anhang

9.1 Ergänzungsmaterial zu Patienten und Methoden

Tabelle 14: Definition der Parameter des EuroSCORE

Risikofaktoren	Definition	Score
Patientenspezifische Faktoren		
Alter	> 60 Jahre für jede begonnenen 5 Jahre	1
Geschlecht	weiblich	1
Chronische Lungenerkrankung	Langzeitgebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden aufgrund von Lungenerkrankungen	1
extrakardiale Arterienerkrankung	bei einem oder mehreren der folgenden Punkte: Claudicatio intermittens Stenose der Carotiden > 50% Z.n. oder geplante OP an der abdominalen Aorta, Carotiden oder Arterien der Extremitäten	2
Neurologische Störungen	Störungen, die schwerwiegende Einschränkungen im Gang und in alltäglichen Funktionen mit sich führen	2
Z.n. Herz-OP	mit Bedarf der Öffnung des Perikards	3
Serum-Kreatinin	präoperativ von > 200 µmol/l	2
Aktive Endokarditis	Patient während OP noch unter antibiotischer Therapie aufgrund einer Endokarditis	3
Kritische OP	bei einem oder mehreren der folgenden Punkte: ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern oder Z.n. nach plötzlichem Tod; präoperative Reanimation; präoperative Beatmung vor Erreichen des Narkoseeinleitungsraums; präoperativer Bedarf an inotropisch wirkenden Substanzen; IABP; akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie)	3
kardiale Faktoren		
Unstabile Angina pectoris	Ruhe Angina mit Bedarf von i.v. Nitraten bis zum Erreichen des Narkoseeinleitungsraums	2
LV-Dysfunktion	moderate oder LV-EF 30-50 % schwergradige oder < 30 %	1 3
Z.n. Myokardinfarkt	< 90 Tage vor OP	2
pulmonale Hypertonie	PAPS > 60 mmHg	2
OP-abhängige Faktoren		
Not-OP	Notfallmäßige OP bevor Beginn des nächsten Arbeitstages	2
nicht auf CABG beschränkter Eingriff	große Herz-OP ohne oder mit zusätzlichem CABG	2
chirurgischer Eingriff an der thorakalen Aorta	Chirurgie der Aorta ascendens, des Aortenbogens oder der Aorta descendens	3
Z.n. septaler Ruptur bei Myokardinfarkt		4

Übersetzt nach Nashef, S.A., et al., European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg, 1999. 16(1): p. 9-13.

Z.n. = Zustand nach; OP = Operation; IABP = intraaortale Ballonpumpe; i.v. = intravenös; LV = linksventrikulär; EF = Ejektionsfraktion; PAPS = systolischer pulmonalerarterieller Druck; CABG = koronararterieller Bypass-Graft

EuroSCORE Risk Profile		
Patient Name <i>Enter name here</i> xxx Patient number xxx	Date xxx Surgeon xxx	
Operation <i>Enter operation here</i>		
Notes <div style="border: 1px solid black; height: 40px; margin-top: 5px;"></div>		

	Additive EuroSCORE Φ	Logistic EuroSCORE $\beta_i X_i$
Patient Factors		
Age 75yr	4	1,1328018
Sex <input checked="" type="checkbox"/> Female	1	0,3304052
Chronic pulmonary disease <input type="checkbox"/> Yes		
Extracardiac arteriopathy <input type="checkbox"/> Yes		
Neurological dysfunction <input type="checkbox"/> Yes		
Previous cardiac surgery <input type="checkbox"/> Yes		
Serum creatinine >200 $\mu\text{mol/L}$ <input type="checkbox"/> Yes		
Active endocarditis <input type="checkbox"/> Yes		
Critical preoperative state <input type="checkbox"/> Yes		
Cardiac Factors		
Unstable angina <input type="checkbox"/> Yes		
LV dysfunction moderate or LVEF 30-50% <input type="checkbox"/> Moderate		
Lv dysfunction poor or LVEF<30 <input checked="" type="checkbox"/> Poor	3	1,094443
Recent myocardial infarct <input type="checkbox"/> Yes		
Pulmonary hypertension <input checked="" type="checkbox"/> Yes	2	0,7676924
Operation Factors		
Emergency <input type="checkbox"/> Yes		
Other than isolated CABG <input checked="" type="checkbox"/> Yes	2	0,5420364
Surgery on thoracic aorta <input type="checkbox"/> Yes		
Postinfarct septal rupture <input type="checkbox"/> Yes		
EuroSCORE	$\Sigma \Phi$	$e^{(-4.789594 + \Sigma \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \Sigma \beta_i X_i)}$
Downloaded from http://euroscore.org	12	28,45%

Abbildung 23: Exempel logEuroSCORE-Berechnung

Online STS Risk Calculator

Dataset: 2.73

Today's Date 9/14/2012

Procedure		Calculations	
Coronary Artery Bypass	Yes No Missing	Procedure Name	Isolated AVR/Repl
Valve Surgery	Yes No Missing	Risk of Mortality	12.811%
Aortic	Yes No Missing	Morbidity or Mortality	50.275%
Aortic Procedure	Replacement	Long Length of Stay	27.053%
	Repair/Reconstruction	Short Length of Stay	9.010%
	Root Reconstruction with valved conduit	Permanent Stroke	4.020%
	Replacement and insertion aortic non-valved conduit	Prolonged Ventilation	40.099%
	Resuspension Aortic Valve without replacement of ascending Aorta	DSW Infection	0.372%
	Resuspension Aortic Valve with replacement of ascending Aorta	Renal Failure	24.924%
	Apico-aortic conduit (Aortic valve bypass)	Reoperation	15.664%
	Autograft with pulmonary valve- Ross procedure		
	Homograft		
	Valve sparing root reimplantation (David)		
	Valve sparing root remodeling (Yacoub)		
	Missing		
Resection of Sub-Aortic Stenosis	Yes No Missing		
Mitral	Yes No Missing		
Tricuspid	No		
	Annuloplasty Only		
	Replacement		
	Reconstruction with Annuloplasty		
	Reconstruction without Annuloplasty		
	Valvectomy		
	Missing		
Pulmonic	No Replacement Reconstruction Missing		
VAD Implanted or Removed	No		
	Yes, implanted		
	Yes, explanted		
	Yes, implanted and explanted		
	Missing		
Other Non-Cardiac Procedure	Yes No Missing		
Unplanned Procedure	No		
	Yes, unsuspected patient disease or anatomy		
	Yes, surgical complication		
	Missing		
Other Cardiac Procedure	Yes No Missing		

Demographics	
Patient Age (years)	77
Gender	Male Female Missing
Black / African American	Yes No Missing
Asian	Yes No Missing
Hispanic or Latino Ethnicity	Yes No Missing

Risk Factors	
Weight (kg)	76
Height (cm)	149

Abbildung 24: Exempel STS-Score-Berechnung Teil 1

Diabetes	Yes	No	Missing			
Diabetes Control	None	Diet	Oral	Insulin	Missing	
Last Creatinine Level Preop (mg/dl)	2.9					
Dialysis	Yes	No	Missing			
Hypertension	Yes	No	Missing			
Infectious Endocarditis	Yes	No	Missing			
Chronic Lung Disease	No	Mild	Moderate	Severe	Missing	
Immunosuppressive Therapy	Yes	No	Missing			
Peripheral Vascular Disease	Yes	No	Missing			
Cerebrovascular Disease	Yes	No	Missing			
<hr/>						
Previous CV Interventions						
Previous Coronary Artery Bypass	Yes	No	Missing			
Previous Valve	Yes	No	Missing			
Previous Other Cardiac - PCI	Yes	No	Missing			
Previous Other Cardiac - PCI Interval	<= 6 Hours	> 6 Hours	Missing			
<hr/>						
Preoperative Cardiac Status						
Myocardial Infarction	Yes	No	Missing			
Cardiac Presentation on Admission	No Symptoms or Angina					
	Symptoms Unlikely to be Ischemia					
	Stable Angina					
	Unstable Angina					
	Non-ST Elevation MI (Non-STEMI)					
Congestive Heart Failure	ST Elevation MI (STEMI)					
	Missing					
	Yes	No	Missing			
	Class I	Class II	Class III	Class IV	Missing	
	Classification - NYHA					
Cardiogenic Shock	Yes	No	Missing			
Resuscitation	Yes	No	Missing			
Arrhythmia	Yes	No	Missing			
<hr/>						
Preoperative Medications						
Inotropes	Yes	No	Missing			
<hr/>						
Hemodynamics & Cath						
Number of Diseased Coronary Vessels	None	One	Two	Three	Missing	
Left Main Disease >= 50%	Yes	No	Missing			
Ejection Fraction (%)	38					
Aortic Stenosis	Yes	No	Missing			
Mitral Stenosis	Yes	No	Missing			
Aortic Insufficiency	None	Trivial	Mild	Moderate	Severe	Missing
Mitral Insufficiency	None	Trivial	Mild	Moderate	Severe	Missing
Tricuspid Insufficiency	None	Trivial	Mild	Moderate	Severe	Missing

Operative

Abbildung 25: Exempel STS-Score-Berechnung Teil 2

Incidence	First cardiovascular surgery
	First re-op cardiovascular surgery
	Second re-op cardiovascular surgery
	Third re-op cardiovascular surgery
	Fourth or more re-op cardiovascular surgery
	Missing
Status of the procedure	Elective
	Urgent
	Emergent
	Emergent Salvage
	Missing
IABP	Yes No Missing

© The Society of Thoracic Surgeons 2005-2011. All rights reserved.

Abbildung 26: Exempel STS-Score-Brechnung Teil 3

Tabelle 15: Variablenliste

Alter, Jahre
Geschlecht
Body mass index, kg/m ² ; BMI ≤ 23 kg/m ²
Aortenklappenöffnungsfläche, cm ² ; Aortenklappenöffnungsfläche/Körperoberfläche, cm ² /m ²
Aortenklappenannulus im TEE, mm; Aortenklappenannulus ≤ 20.0 mm
Mittlerer transvalvulärer Gradient, mmHg
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 30 %
Mitralklappeninsuffizienz ≥ II°
PAPS (pulmonary artery pressure systolic), mmHg; Pulmonalarterielle Hypertonie (PAPS > 60 mmHg)
Arterielle Hypertonie
Diabetes mellitus
Permanentes Vorhofflimmern
COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Stadium GOLD-Stadium ≥ III
Koronare Herzkrankheit ¹
Z.n. Myokardinfarkt
Z.n. PCI (percutaneous coronary intervention)
Z.n. CABG (coronary artery bypass graft)
Permanenter Schrittmacher (präinterventionell)
Zerebrovaskuläre Insuffizienz ²
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ³
Chronische Niereninsuffizienz ⁴
Malignom
NYHA - Klasse ≥ III
Z.n. kardialer Dekompensation
Angina pectoris
Z.n. Synkopen
LogEuroSCORE (%); LogEuroScore > 20%
EuroSCORE II (%); EuroScore II > 10%
STS Score (%); STS Score > 10 %; STS-Score ≥ 6.1 % (Median der Gesamtpopulation)
Narkoseform (Vergleich endotrachiale Intubatio; kein endotrachiale Intubation)
Beatmungszeit, min
Dauer der Prozedur, min; Interventionsdauer ≥ 90 min
Kontrastmittel, ml; Kontrastmittelverbrauch > 111.0 ml (Median der Gesamtpopulation)
Implantiertes CoreValve - Modell (Vergleich 26 mm mit 29 mm)
Nachdilatation des Frame
Aorteninsuffizienz nach Revalving
Chirurgische Revision der Leiste
Intraprozedurales Kammerflimmern
Kardiopulmonale Reanimation
Neuimplantation eines permanenten Schrittmachers

¹ Koronarstenosen ≥ 50 %

² Zerebrovaskuläre Insuffizienz = CVA (TIA/Apoplex) und/oder relevante Carotisstenose ≥ 70 % und/oder Z.n. Carotis-TEA oder STENT

³ Stenose der Beckenarterie ≥ 70 % und/oder Claudicatio intermittens

⁴ Chronische Niereninsuffizienz = Glomeruläre Filtrationsrate (MDRD GFR Equation) < 60 ml/min/1,7m² (entspricht ≥ Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz nach der National Kidney Foundation) und/oder Hämodialysepflichtigkeit

TEE = Transösophageale Echokardiographie; ; NYHA = New-York-Heart-Association; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; log = logistisch

9.2 Ergänzungsmaterial zum Ergebnisteil

Tabelle 16: Todesursachenstatistik

Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage post-TAVI									
PatientenNr.	Alter	Geschlecht	logEuroSCORE	EuroSCORE II	STS Score	Überleben (d)	Kardiovaskulärer Tod	Todesursache	
1.	82	w	13.8	6.6	9.0	10	nein	nosokomiale Enterokolitis, MOF	
9.	81	w	8.4	3.5	3.5	26	ja	AV-Block III	
12.	86	w	11.4	4.8	6.7	1	ja	Anulusperforation	
18.	76	w	16.5	6.9	4.7	30	nein	Sepsis	
23.	80	w	22.0	5.8	7.6	9	ja	kardiopulmonale Dekompensation	
26.	88	w	30.1	9.4	7.9	14	nein	Pneumonie	
51.	82	m	29.4	9.3	4.8	28	nein	latrogener Hämatothorax	
54.	79	w	7.5	3.9	5.6	0	ja	Blutung nach Leistenrevision	
60.	80	m	20.4	7.5	3.8	8	ja	kardiopulmonale Dekompensation	
70.	87	w	21.0	11.9	13.4	0	ja	intraoperativer RCA-Verschluss	

Todesfälle im Langzeit-Follow-Up									
PatientenNr.	Alter	Geschlecht	logEuroSCORE	EuroSCORE II	STS Score	Überleben (m)	Kardiovaskuläre Tod	Todesursache	
3.	84	w	24.7	23.4	11.0	15.1	ja	Apoplex	
14.	72	m	3.5	1.7	1.9	23.7	ja	Apoplex	
17.	82	w	13.3	12.3	5.2	15.7	nein	Zoster-Enzephalitis	
20.	84	w	19.5	4.5	7.8	2.0	ja	kardiopulmonale Dekompensation	
28.	84	w	21.9	3.8	7.5	7.0	nein	Kachexie	
31.	94	w	41.8	5.0	6.1	7.4	nein	Subdurales Hämatom nach Sturz	
39.	81	w	21.6	13.1	8.6	3.4	nein	unklarer plötzlicher Tod	
45.	84	m	55.9	30.8	8.8	9.3	nein	Sturz; Kachexie	
46.	92	m	28.7	7.9	23.7	3.9	ja	Apoplex	
52.	74	m	39.5	34.2	8.6	1.3	nein	Pneumonie	
73.	78	m	58.2	30.1	17.9	3.3	ja	kardiopulmonale Dekompensation	
92.	88	w	31.4	11.9	13.4	2.1	nein	unklarer plötzlicher Tod	

EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; d = days; h = hours; w = weiblich; m = männlich; MOF = Multiorganversagen; AV = atrioventrikulär; RCA = rechte Koronararterie

Tabelle 17: Echokardiographisches Follow-Up

Parameter	Präinterventionell	30-Tage-Post-TAVI	Latest FU	Signifikanzniveau		
				Prä vs. Post	Post vs. Late	Prä vs. Late
Anzahl der Patienten FU in Tagen	N = 101	N = 100 9.7 ± 8.6 (0 - 21)	N = 61 195.1 ± 125.9 (32 - 538)			
Ventrikel						
LV-EDD, mm	49.7 ± 6.9 (36.0 - 65.0)	49.7 ± 7.1 (31.0 - 63.0)	49.8 ± 6.9 (37.0 - 68.0)	0.390	0.361	0.314
IVS-Dicke, mm	14.3 ± 1.9 (8.0 - 20.0)	14.0 ± 2.1 (9.0 - 25.0)	12.6 ± 1.5 (9.0 - 15.0)	0.515	< 0.001	< 0.001
LV-Ejektionsfraktion, %	45.1 ± 13.5 (16.0 - 78.0)	47.9 ± 10.9 (21.0 - 70.0)	51.6 ± 10.0 (27.5 - 70.0)	0.001	0.234	0.012
Aortenklappenfunktion						
Maximaler Gradient, mmHg	83.6 ± 26.2 (31.0 - 156.0)	15.1 ± 6.8 (4.6 - 34.0)	17.4 ± 6.9 (5.0 - 40.5)	< 0.001	0.195	< 0.001
Mittlerer Gradient, mmHg	53.4 ± 16.3 (21.0 - 90.0)	8.3 ± 4.1 (2.8 - 20.0)	9.5 ± 3.7 (3.0 - 20.0)	< 0.001	0.300	< 0.001
PAPS, mmHg	46.8 ± 15.6 (19.0 - 98.0)	44.0 ± 16.7 (13.0 - 104.0)	38.8 ± 10.9 (20.0 - 64.0)	0.025	0.067	0.013

Alle Werte in Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum - Maximum)

TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation ; N = Anzahl; FU = Follow-Up; EDD = enddiastolischer Diameter; LV = linksventrikulär; IVS = interventrikulär Septum; PAPS = pulmonary artery pressure systolic; vs. = versus (verglichen mit)

signifikant: p < 0.05

tendenziell signifikant: p ≥ 0.05 und < 0.08

9.3 Ergänzungsmaterial zur Diskussion

Tabelle 18: Eigene Daten und Daten wichtiger Vergleichsliteratur 1

	Eigene Daten	Buellesfeld, L., et al., 2-year follow-up ¹	Buellesfeld, L., et al., Siegburg-Bern experience ²
Patientenanzahl (Zugangsweg; Anzahl) Prothesentyp Interventionszeitraum Länge des Langzeit-FUs / Patienten im FU	101 (TF: 101) CoreValve 2007-2010 7.7 ± 5.5 (0.0-23.8) (Median 6.6)	126 (TF: 124; TS: 2) CoreValve 2006-2008 2-Jahres FU bei 87.3 % der Patienten	168 (TF: 155; TI: 10; TS: 3) CoreValve 2005-2008 –
logEuroSCORE, in %	26.4 ± 17.0 (3.5 - 77.3)	23.43 ± 13.80	23.8 ± 15.4
STS-score, in %	7.5 ± 5.0 (1.2 - 27.6)	–	9.0 ± 6.0
30-Tage-Mortalität	9.9 %	15.2 %	11.9 %
30-Tage-MACCE-Rate	22.8 %	26.4 %	16.7 %
kumulative 1-Jahres- Gesamtmortalität	21.8 %	28.1 % *	–
Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität und 30- Tage-MACCE (*)	Chirurgische Leistenrevision	–	präproz. Karnofsky-Index
	Intraproz. Kammerflimmern	–	präproz. Karnofsky-Index (*)
	KM-Verbrauch > 111.0 ml	–	–
	Intraprozedurale Reanimation	–	–
	Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm (*)	–	–
Prädiktoren für Gesamtmortalität	BMI ≤ 23 kg/m² (*)	–	–
	KM-Verbrauch > 111.0 ml (*)	–	–
	Chronische Niereninsuffizienz (*)	–	–
	Weibliches Geschlecht (*)	–	–
	Intraproz. Kammerflimmern	hohes operatives Risiko	–
Prädiktoren für Spätmortalität	Aortenklappenanulus ≤ 20.0 mm	–	–
	STS-Score > 6.1 %	–	–
	Intraprozedurale Reanimation	–	–
	STS-Score > 6.1 %	–	–
	Z.n. Myokardinfarkt	–	–
Prädiktoren für Spätmortalität	LV-Ejektionsfraktion ≤ 30 %	–	–
	logEuroSCORE > 20%	–	–
	EuroSCORE II > 10 %	–	–
		–	–
		–	–

¹Buellesfeld, L., et al., 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(16): p. 1650-7.

²Buellesfeld, L., et al., Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success--the Siegburg-Bern experience. Eur Heart J, 2010, rot hinterlegt = multivariate Prädiktoren; * abgeleitet von kumulativer 1-Jahres-Überlebensrate

TF = transfemorale; TS = transsubclavial; TI = transiliacal; TA = transapical; FU = Follow-Up; log = logarithmisch; EuroSCORE = European system for cardiac operative risk evaluation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; BMI = body mass index; MACCE = Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events; KM = Kontrastmittel; LV = linksventrikulär; Z.n. = Zustand nach; intraproz. = intraprozedural; präproz. = präprozedural;

Tabelle 19: Daten wichtiger Vergleichsliteratur 2

	Tamburino, C., et al. ¹	Ussia, G.P., et al. ²	Nuis, R. J. et al. ³	Wessely, M., et al. ⁴
Patientenanzahl (Zugangsweg; Anzahl) Prothesentyp Interventionszeitraum Länge des Langzeit-FUs / Patienten im FU	663 (TF: 599; TS: 64) Core Valve 2007-2009 Median 18,0 Monate / 1- Jahres- FU bei 94,0 % der Patienten	181 (TF: 172; TS: 9) Core Valve 2007-2008 Mittel 41 ± 3 (36-51) Monate	235 (TF: 228; TS: 7) Core Valve 2005-2011 Median 10,0 Monate	199 (-) Core Valve 2007-2010
logEuroSCORE, in %	23,0 ± 13,7	24,0 ± 13,5	19,1 ± 13,7	23,5 6 ± 11,5
STS-score, in %	–	11,4 ± 9,9	6,1 ± 5,5	–
30-Tage-Mortalität	5,4 %	11,2 %	9,0 %	5,5 %
30-Tage-MACE-Rate	6,4 %	–	–	–
kumulative 1-Jahres- Gesamtmortalität	15,0 %	23,6 %	2-Jahres-MR: 31,0 % *	–
Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität	Konversion zum chir. AKE	bedrohliche Blutungen	–	AKI
	Herzbeuteltamponade	–	–	Alter
	schwerwiegende	–	–	–
	Zugangsgefäßkomplikationen	–	–	–
Prädiktoren für Gesamtmortalität	LV-Ejektionsfraktion < 40 %	–	–	–
	Z.n. Valvuloplastie	–	–	–
	Diabetes mellitus	–	–	–
	größerer Aortenklappenanulus	–	–	–
Prädiktoren für Gesamtmortalität	chronische Niereninsuffizienz	chronische Niereninsuffizienz	Transfusion von Eks	–
	intraprozeduraler Apoplex	bedrohliche Blutungen	chronisches Niereninsuffizienz	–
	Mintralinsuffizienz ≥ 3	–	STS-score	–
	PAPS > 60 mmHg	–	paV/k	–
Prädiktoren für Spätmortalität	Z.n. akutem Lungenödem	–	AKI	–
	Diabetes mellitus	–	–	–
	Z.n. Apoplex	–	–	–
	post TAVI AI ≥ II°	–	–	–
Prädiktoren für Spätmortalität	Z.n. akutem Lungenödem	–	–	–
	chronische Niereninsuffizienz	–	–	–
	–	–	–	–
	–	–	–	–

¹ Tamburino, C., et al., Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. Circulation, 2011. 123(3): p. 299-308.

² Ussia, G.P., et al., Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. Eur Heart J, 2012.

³ Nuis, R.J., et al., Patients with aortic stenosis referred for TAVI: treatment decision, in-hospital outcome and determinants of survival. Neth Heart J, 2012. 20(1): p. 16-23.

⁴ Wessely, M., et al., Chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve implantation. Nephrol Dial Transplant, 2012.

rot hinterlegt = Prädiktoren aus multivariater Analyse; * abgeleitet von kumulativer 1-Jahres-Überlebensrate

TF = transfemorale; TS = transsubclavia; TI = transiliacal; TA = transapical; FU = Follow-Up; log = logarithmisch; EuroSCORE = European system for cardiac operative risk evaluation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; BMI = body mass index; MACCE = Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events; LV = linksventrikulär; Z.n. = Zustand nach; präproz. = präprozedural; PAPS = pulmonäre arterielle Drucksteigerung; paV/k = peripherale arterielle Verschlusskrankheit; AKI = acute kidney injury; AKE = konventioneller Aortenklappenersatz; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; Eks = Erythrozytenkonzentrate

Tabelle 20: Daten wichtiger Vergleichsliteratur 3

	Rodes-Cabau, J., et al.¹	Gilard, M. et al.²	Smith, C.R., et al.³ + Kodali, S.K., et al.⁴ (Partner trial A)	Leon, M.B., et al.⁵ (PARTNER trial B)
Patientenzahl (Zugangsweg; Anzahl) Prothesentyp Interventionszeitraum Länge des Langzeit-FUs / Patienten im FU	339 (TF: 167; TA: 172) Edwards-Sapien 2005-2009 Median 8 Monate	3195 (TF: 2361; TA: 567; TS: 184) CoreValve 33.1 % / Edwards-Sapien 66.9 % 2010-2011 Median 114 Tage	348 (TF: 244; TA: 104) Edwards-Sapien 2007-2009 Median 772 Tage	173 (TF: 173) Edwards-Sapien 2007-2009 Median 1.6 Jahre
logEuroSCORE, in %	–	21.9 ± 14.3	29.3 ± 16.5	26.4 ± 17.2
STS-score, in %	9.8 ± 6.4	14.4 ± 11.9	11.8 ± 3.3	11.2 ± 5.8
30-Tage-Mortalität	10.4 %	9.7 %	3.4 %	5.0 %
30-Tage-MACE-Rate	–	–	11.0 %	–
kumulative 1-Jahres- Gesamtmortalität	34.0 %*	24.0 %	24.3 %	30.7 %
Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität	Pulmonale Hypertonie schwergradige Mitralinsuffizienz häodynamische Unterstützung chronische Niereninsuffizienz	– – – –	– – – –	– – – –
Prädiktoren für Gesamtmortalität	Sepsis häodynamische Unterstützung Pulmonale Hypertonie chronische Niereninsuffizienz COPD höherer STS-Score Konversion zum chir. AKE schwerwiegende Zugangsgefäßkomplikationen	logEuroSCORE NYHA ≥ III transapikaler Zugang periprothetische Regurgitation – – – –	niedriger BMI erhöhter Kreatininwert niedriger mittlerer Gradient Z.n. Gefäßchirurgie o. Stent post TAVI AI ≥ II° periprothetische Regurgitation – – – –	– – – – – – – –

¹ Rodes-Cabau, J., et al., Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. J Am Coll Cardiol. 2010. 55(11): p. 1080-90.

² Gilard M, Elchaniouff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevrel K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. The New England journal of medicine. 2012;366(18):1705-15. Epub 2012/05/04.

³ Leon, M.B., et al., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010. 363(17): p. 1597-607.

⁴ Smith, C.R., et al., Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011. 364(23): p. 2187-98.

⁵ Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. The New England journal of medicine. 2012;366(18):1686-95. Epub 2012/03/27

rot hinterlegt = Prädiktoren aus multivariater Analyse; * abgeleitet von kumulativer 1-Jahres-Überlebensrate

TF = transfemorale; TS = transsubclaviale; TI = transiliacale; TA = transapikal; FU = Follow-Up; log = logarithmisch; EuroSCORE = European system for cardiac operative risk evaluation; STS Score = The Society of Thoracic Surgeons risk score; BMI = body mass index; MACCE = Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events; Z.n. = Zustand nach; präproz. = präprozedural; AKE = konventioneller Aortenklappenersatz; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; COPD = chronic obstructive pulmonary disease